

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-345772

(43)Date of publication of application : 27.12.1993

(51)Int.Cl.

C07D277/22

C07D231/12

C07D231/40

C07D231/54

C07D261/08

C07D261/20

C07D263/32

C07D263/34

C07D263/48

C07D263/52

C07D277/60

C07D401/12

C07D413/12

C07D417/12

// A61K 31/415

A61K 31/42

A61K 31/425

A61K 31/445

(21)Application number : 05-040813

(71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 02.03.1993

(72)Inventor : TAKASUGI HISASHI

KUNO ATSUSHI

OKUBO MITSURU

(30)Priority

Priority number : 92 9204958

Priority date : 06.03.1992

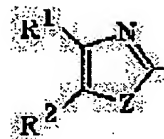
Priority country : GB

(54) NEW HETEROCYCLIC COMPOUND

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound having strong acetylcholine esterase inhibiting activity and useful for prevention and treatment for diseases of central nervous system such as amnesia or dementia.

CONSTITUTION: The compound of the formula M-W-Y-A-Q [M is formula I (R¹ is H, lower alkyl, aryl, etc.; R² is H, lower alkyl, aryl, etc.); W is bond, lower alkylene or lower alkenylene; Y is lower alkylene, NH, C(=O), formula II (R³ is H or lower alkyl), etc.; A is bond or lower alkylene; Q is formula III [R⁸ is lower alkyl; R⁹ is al (lower)alkyl], etc.], e.g. 4,5-diphenyl-2-[[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethyl]carbamoyl]thiazole. The compound of formula I is obtained by reacting, e.g. a compound of the formula M-W-COOH with a compound of formula IV.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 01.02.1994

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-345772

(43)公開日 平成5年(1993)12月27日

(51)Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 277/22

231/12

231/40

231/54

261/08

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-40813

(22)出願日 平成5年(1993)3月2日

(31)優先権主張番号 9 2 0 4 9 5 8 - 4

(32)優先日 1992年3月6日

(33)優先権主張国 イギリス (GB)

(71)出願人 000005245

藤沢薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(72)発明者 高杉 寿

大阪府堺市百舌鳥梅北3-116-10

(72)発明者 久野 敦司

大阪府豊能郡豊能町新光風台5-24-6

(72)発明者 大久保 充

兵庫県川辺郡猪名川町伏見台5-1-65

(74)代理人 弁理士 関 英男

(54)【発明の名称】 新規複素環化合物

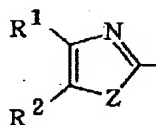
(57)【要約】

【構成】 一般式:

M-W-Y-A-Q

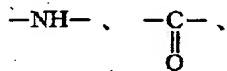
[式中、Mは式:

【化1】



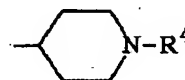
(式中、R¹ および R² はそれぞれ水素等、ZはSまたはOをそれぞれ示す) で表わされる基等、Wは結合、低級アルキレン等、Yは低級アルキレン、

【化2】



等Aは結合または低級アルキレンをQは式:

【化3】



(式中、R⁴ は低級アルキル等を示す) で表わされる基等、をそれぞれ意味する] で表わされる化合物およびその医薬として許容される塩。

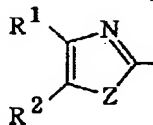
【効果】 この化合物は強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有するため、健忘症、痴呆等の中枢神経系の疾患の予防ならびに治療に有用である。

(2)

【特許請求の範囲】

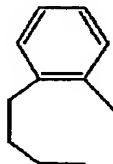
【請求項1】 一般式： $M-W-Y-A-Q$ [式中、Mは式：

【化1】



(式中、 R^1 は、水素、低級アルキル、適当な置換基を有していてもよい複素環基、または適当な置換基を有していてもよいアリールを、
 R^2 は、水素、低級アルキル、適当な置換基を有していてもよい複素環基、または適当な置換基を有していてもよいアリールを表わすか、あるいは、
 R^1 と R^2 とが互に結合して、式：

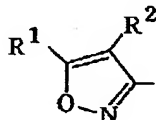
【化2】



の基を形成し、

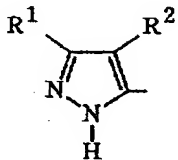
Zは、SまたはOをそれぞれ示す) で表わされる基、式：

【化3】



(式中、 R^1 および R^2 は各々上に定義した通りである) で表わされる基、あるいは式：

【化4】

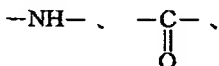


(式中、 R^1 および R^2 は各々上に定義した通りである) で表わされる基、

Wは、結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンを、

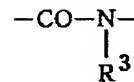
Yは、低級アルキレン、

【化5】



式：

【化6】



(式中、 R^3 は水素または低級アルキルを表わす。) の基または式：

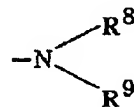
【化7】



(式中、 R^7 はヒドロキシまたは保護されたヒドロキシを表わす。) の基を、Aは、結合または低級アルキレンを、

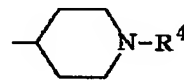
Qは、式：

【化8】



20 (式中、 R^8 は低級アルキルを、 R^9 はアル (低級) アルキルを表わす。) の基または式：

【化9】



(式中、 R^4 は低級アルキルまたは適当な置換基を有していてもよいアル (低級) アルキルを表わす。) の基をそれぞれ示す) で表わされる新規複素環化合物およびその医薬として許容される塩。

30 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する新規な複素環化合物に関するものであり医療の分野で利用される。

【0002】

【従来の技術】 アセチルコリンエステラーゼ阻害物質は数多く知られているが、この発明の下記一般式 (I) で示される複素環化合物は知られていない。

【0003】

40 【発明が解決しようとする課題】 アセチルコリンエステラーゼ阻害物質は知られているが、この発明はさらに優れた医薬品の開発を意図してなされたものである。

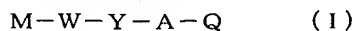
【0004】

【発明の構成】 この発明は新規複素環化合物およびその医薬として許容される塩に関する。さらに詳細にはこの発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害物質であり、したがって健忘症、痴呆 (たとえばアルツハイマー型の老人性痴呆、脈管性痴呆ならびに脳血管障害などの中枢神経系の疾患の予防および治療に有用である新規複素環化合物および医薬として許容されるその塩に関する。本

50

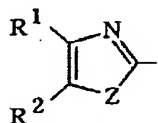
(3)

3
発明が目的とする複素環化合物は新規であり、次の一般式で表わされる：



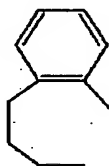
〔式中、Mは式：

【化10】



〔式中、R¹ は、水素、低級アルキル、適当な置換基を有していてもよい複素環基、または適当な置換基を有していてもよいアリールを、R² は、水素、低級アルキル、適当な置換基を有していてもよい複素環基、または適当な置換基を有していてもよいアリールを表わすか、あるいは、R¹ と R² とが互に結合して、式：

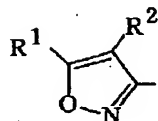
【化11】



の基を形成し、Zは、SまたはOをそれぞれ示す）で表わされる基、

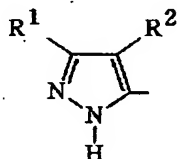
【0005】式：

【化12】



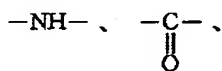
〔式中、R¹ および R² は各々上に定義した通りである）で表わされる基、あるいは式：

【化13】



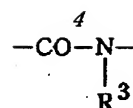
〔式中、R¹ および R² は各々上に定義した通りである）で表わされる基、Wは、結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンを、Yは、低級アルキレン、

【化14】



式：

【化15】



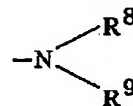
〔式中、R³ は水素または低級アルキルを表わす。〕の基または式：

【化16】



10 〔式中、R⁷ はヒドロキシまたは保護されたヒドロキシを表わす。〕の基を、Aは、結合または低級アルキレンを、Qは、式：

【化17】



〔式中、R⁸ は低級アルキルを、R⁹ はアル（低級）アルキルを表わす。〕の基または式：

20 【化18】



〔式中、R⁴ は低級アルキルまたは適当な置換基を有していてもよいアル（低級）アルキルを表わす。〕の基をそれぞれ示す〕本発明の目的化合物（I）は、次の諸方法によって製造できる。

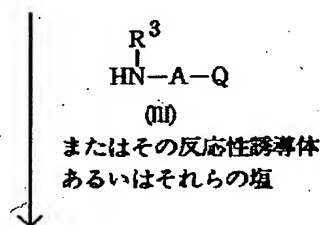
【0006】製造法（1）

【化19】



(IIa)

またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩



(Ia)

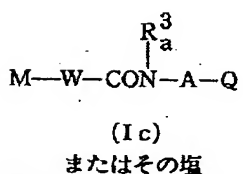
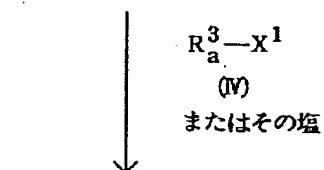
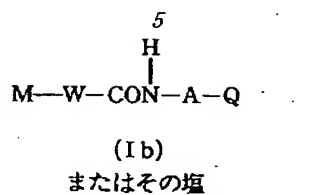
またはその塩

【0007】製造法（2）

【化20】

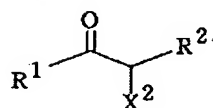
50

(4)

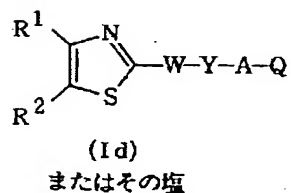
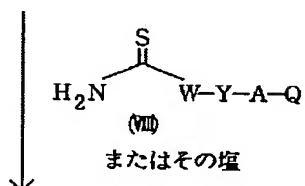


【0008】製造法(3)

【化21】

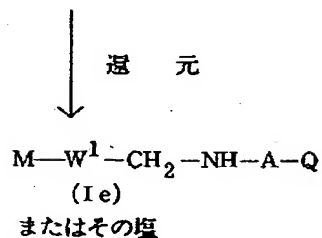
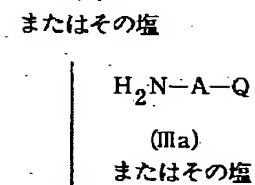
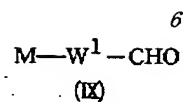


(V)
またはその塩



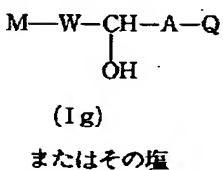
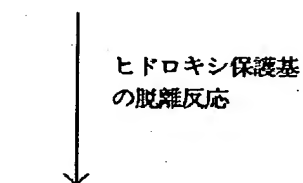
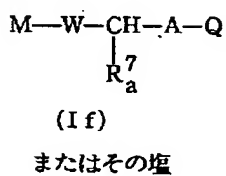
【0009】製造法(4)

【化22】



【0010】製造法(5)

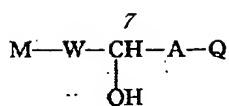
【化23】



【0011】製造法(6)

【化24】

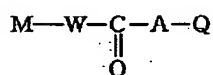
(5)



(Ig)

またはその塩

酸化



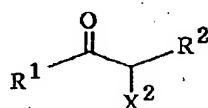
(Ih)

またはその塩

上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 M 、 W 、 A 、 Q 、および
 Y は各々上に定義した通りであり、 R^{3a} は低級アルキル
 を、 X^1 および X^2 は各々酸残基を、 W^1 は、結合、 C 20
 $1 \sim \text{C}_5$ アルキレンまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルケニレンを、
 R^7 は保護されたヒドロキシを表わす。出発化合物また
 はそれらの塩は、次の諸方法によって製造できる。

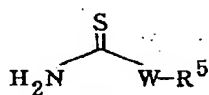
【0012】製造法 (A)

【化25】



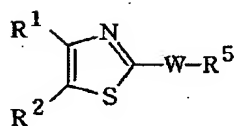
(V)

またはその塩



(VI)

またはその塩

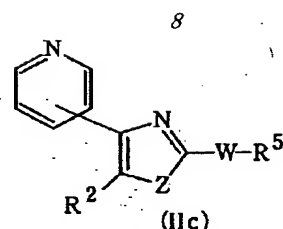


(IIb)

またはその塩

【0013】製造法 (B)

【化26】



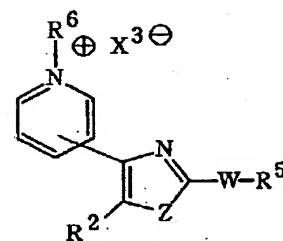
(IIc)

またはその塩

 R^6-X^3

(VII)

またはその塩

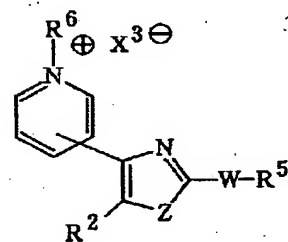


(IIId)

またはその塩

【0014】製造法 (C)

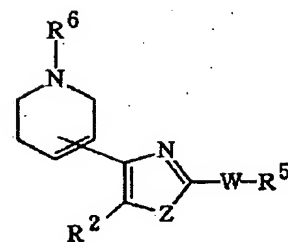
【化27】



(IIId)

またはその塩

還元

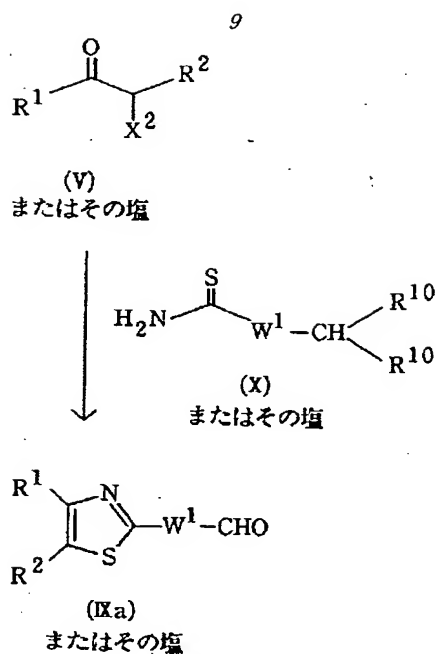


(IIe)

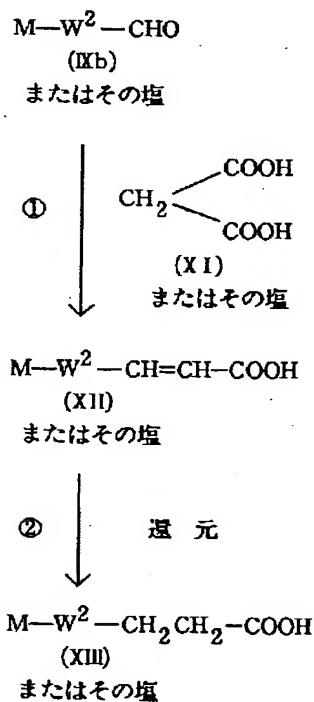
またはその塩

【0015】製造法 (D)

【化28】

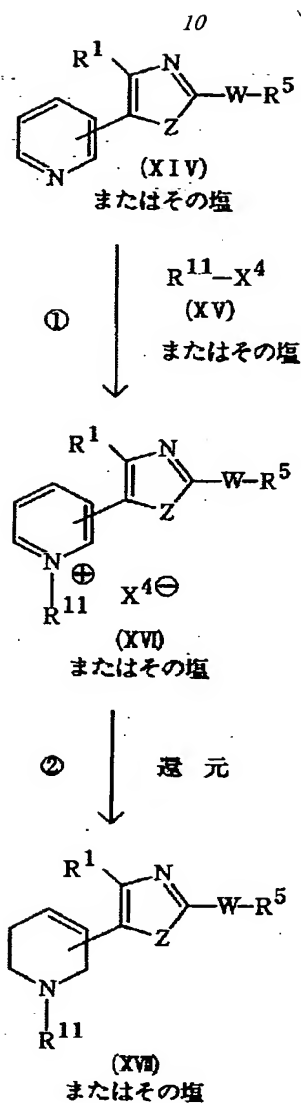


【0016】製造法 (E)
【化29】

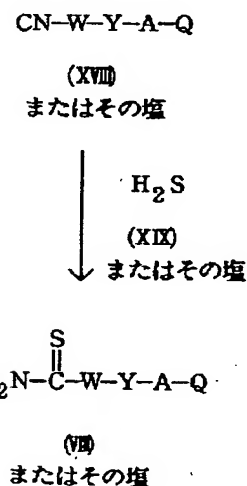


【0017】製造法 (F)
【化30】

(6)



【0018】製造法 (G)
【化31】



50 【0019】製造法 (H)

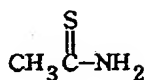
11

【化32】



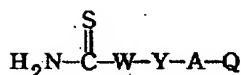
(XVII)

またはその塩



(XX)

またはその塩

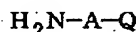


(VII)

またはその塩

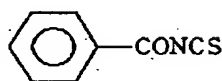
【0020】製造法 (I)

【化33】

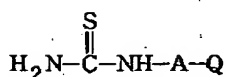


(IIIa)

またはその塩



(XXI)



(VIIa)

またはその塩

上記式中、 R^1 、 R^2 、 M 、 W 、 W^1 、 Z 、 Y 、 A 、 Q および X^2 は各々上に定義した通りであり、 R^5 はカルボキシまたは保護されたカルボキシを、 R^6 は低級アルキルを、 R^{10} は低級アルコキシを、 R^{11} は低級アルキルを、 W^2 は結合、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルケニレンを、 X^3 および X^4 は各々酸残基を表わす。

【0021】目的化合物 (I) の医薬として許容しうる好適な塩は、慣用の無毒性塩であって、たとえば、無機塩基との塩、たとえばアルカリ金属塩 (たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩 (たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩；有機塩基との塩、たとえば有機塩基塩 (たとえばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキ

(7)

12

シルアミン塩、 N 、 N' -ジベンジルエチレンジアミン塩など)；無機酸付加塩 (たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など)；有機カルボン酸またはスルホン酸付加塩 (たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など)；塩基性または酸性アミノ酸 (たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など) との塩などの、塩基との塩または酸付加塩を包含しうる。本明細書の上記および後記の説明において、本発明がその範囲内に包含せんとする種々の定義の好適な例および具体例を、以下に詳細に説明する。「低級」なる語は、特記しない限り、1～6個、好ましくは1～4個の炭素原子をもつ基を意味するために使用する。

【0022】好適な「低級アルキル」ならびに「アル (低級) アルキル」なる語中の好適な低級アルキル部分としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、第三級ペンチル、ヘキシルなどの、炭素原子数1～6の直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられ、好ましいのは炭素原子数1～4のものである。好適な「低級アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第二級ブトキシ、第三級ブトキシ、ペントキシ、第三級ペントキシ、ヘキシルオキシなどの、炭素原子数1～6の直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられる。好適な「複素環基」は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個含有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を意味する。より好ましい複素環基としては、次のごとく複素環基を挙げることができる：1～4個の窒素原子を含有する3～8員環不飽和複素環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルおよびその N -オキシド、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル (たとえば4 H -1, 2, 4-トリアゾリル、1 H -1, 2, 3-トリアゾリル、2 H -1, 2, 3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル (たとえば1 H -テトラゾリル、2 H -テトラゾリルなど)、ジヒドロトリアジニル (たとえば4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル、2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニルなど) など；

【0023】1～4個の窒素原子を含有する3～8員環飽和複素環基、たとえばアゼチニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニルなど；1～5個の窒素原子を含有する縮合不飽和複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル (たとえばテトラゾロ [1, 5-b] ピリダジニルなど)、ジヒドロトリ

(8)

13

アゾピリダジニルなど；1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する3～8員不飽和複素環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する3～8員飽和複素環基、たとえばモルホリニルなど；

【0024】1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する縮合不飽和複素環基、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する3～8員不飽和複素環基、たとえば1, 3-チアゾリル、1, 2-チアゾリル、チアゾリニル、チアジアゾリル（たとえば1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル）など；1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する3～8員飽和複素環基、たとえばチアゾリジニルなど；硫黄原子1個を含有する3～8員不飽和複素環基、たとえばチエニルなど；1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する縮合不飽和複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど、など。好適な「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、エチルエチレン、プロピレンなどの、炭素原子数1～6の直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられ、より好ましい例としてはC₁～C₄アルキレンが挙げられる。

【0025】好適な「低級アルケニレン」としては、ビニレン、プロペニレン、1-（または2-）ブテニレン、1-（または2-または3-）ペンテニレン、1-（または2-または3-）ヘキセニレン、メチルビニレン、エチルビニレン、1-（または2-または3-）メチルプロペニレン、1-（または2-または3-）エチルプロペニレン、1-（または2-または3-または4-）メチル-1-（または2-）ブテニレンなどの、炭素原子数2～6の直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられ、より好ましい例としてはC₂～C₄アルケニレンが挙げられる。好適な「アリール」ならびに「アル（低級）アルキル」なる語中の好適な「アリール部分」としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられ、より好ましい例としてはフェニルが挙げられる。好適な「保護されたカルボキシ」としては、エステル化されたカルボキシなどが挙げられる。

【0026】エステル化されたカルボキシのエステル部分の好適な例としては、低級アルキルエステル（たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなど）、少なくとも1個の適当な

14

置換基を有する低級アルキルエステル、たとえば低級アルカノイルオキシ低級アルキルエステル [たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1-（または2-）アセトキシエチルエステル、1-（または2-または3-）アセトキシプロピルエステル、1-（または2-または3-または4-）アセトキシブチルエステル、1-（または2-）プロピオニルエチルエステル、1-（または2-または3-）プロピオニルオキシプロピルエステル、1-（または2-）ブチルオキシエチルエステル、1-（または2-）イソブチルオキシエチルエステル、1-（または2-）ピバロイルオキシエチルエステル、1-（または2-）ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチルオキシメチルエステル、2-エチルブチルオキシメチルエステル、3, 3-ジメチルブチルオキシメチルエステル、1-（または2-）ペンタノイルオキシエチルエステルなど]、低級アルカンシルボニル低級アルキルエステル（たとえば2-メシルエチルエステルなど）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ低級アルキルエステル（たとえば2-ヨードエチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステルなど）、低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキルエステル [たとえばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、*t*-ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、1-（または2-）メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-（または2-）エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-（または2-）イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなど]、フタリジリデン（低級）アルキルエステル、あるいは（5-低級アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）（低級）アルキルエステル [たとえば（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル、（5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル；低級アルケニルエステル（たとえばビニルエステル、アリルエステルなど）；低級アルキニルエステル（たとえばエチニルエステル、プロビニルエステルなど）；少なくとも1個の適当な置換基を有していてもよいアル（低級）アルキルエステル（たとえばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ-*t*-ブチルベンジルエステルなど）；少なくとも1個の適当な置換基を有していてもよいアリールエステル（たとえばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエス

15

ル、*t*-ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど；フタリジルエステル；などが挙げられる。

【0027】好適な「酸残基」としては、ハロゲン（たとえば塩素、臭素、沃素または弗素）；アルカノイルオキシ（たとえばアセトキシなど）、低級アルカンスルホニルオキシ（たとえばメタンスルホニルオキシなど）などのアシルオキシが挙げられ、好ましいのはハロゲンである。好適な「保護されたヒドロキシ」としては、アシルオキシ；1個以上の適当な置換基を有していてもよいフェニル低級アルキル（たとえばベンジル、4-メトキシベンジルなど）、テトラヒドロピラニルなどの慣用の保護基で置換されたヒドロキシが挙げられる。「アシルオキシ」なる表現中の好適な「アシル部分」としては、カルバモイル、脂肪族アシル基、および芳香族環または複素環を含有するアシル基が挙げられる。該アシルの好適な例としては、低級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、オキサリル、スクシニル、ピバロイルなど）；低級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなど）；低級アルカンスルホニル（たとえばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニルなど）；アリルスルホニル（たとえばフェニルスルホニル、トシルなど）；アロイル（たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フタロイル、インダンカルボニルなど）；アル（低級）アルカノイル（たとえばフェニルアセチル、フェニルプロピオニルなど）；アル（低級）アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）などが挙げられる。

【0028】好適な「 $C_1 \sim C_5$ アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、メチルメチレン、エチルエチレン、プロピレンなどの直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられる。好適な「 $C_1 \sim C_4$ アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、エチルエチレン、プロピレンなどの直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられる。好適な「 $C_2 \sim C_5$ アルケニレン」としては、ビニレン、プロペニレン、1-（または2-）ブテニレン、1-（または2-または3-）ペンテニレン、メチルビニレン、エチルビニレン、1-（または2-または3-）メチルプロペニレン、1-（または2-または3-）エチルプロペニレン、1-（または2-または3-または4-）メチル-1-（または2-）ブテニレンなどの直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられる。好適な「 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン」として

(9)

16

は、ビニレン、プロペニレン、1-（または2-）ブテニレン、メチルビニレン、エチルビニレン、1-（または2-または3-）メチルプロペニレンなどの直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられる。

【0029】「適当な置換基を有していてもよいアリー」なる表現中の好適な「置換基」としては、低級アルキル（たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、第三級ペンチル、ヘキシルなど）、低級アルコキシ（たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、第三級ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど）、低級アルケニル（たとえばビニル、1-プロペニル、アリル、1-メチルアリル、1-または2-または3-ブテニル、1-または2-または3-または4-ペンテニル、1-または2-または3-または4-または5-ヘキセニルなど）、低級アルキニル（たとえばエチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-メチルプロパルギル、1-または2-または3-ブチニル、1-または2-または3-または4-ペンチニル、1-または2-または3-または4-または5-ヘキシニルなど）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ低級アルキル（たとえば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、プロモメチル、ジプロモメチル、トリプロモメチル、1-または2-フルオロエチル、1-または2-プロモエチル、1-または2-クロロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチルなど）、ハロゲン（たとえば塩素、臭素、弗素、沃素）、カルボキシ、上記のごとき保護されたカルボキシ、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アリー（たとえばフェニル、ナフチルなど）、フェニル低級アルキル（たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロピルなど）などのアル低級アルキル、カルボキシ（低級）アルキル（低級アルキル部分としては上に例示したものを引用しうる）、保護されたカルボキシ（低級）アルキル（低級アルキル部分としては上に例示したものを引用でき、保護されたカルボキシ部分も上に例示したものを引用しうる）、ニトロ、アミノ、保護されたアミノ、ジ低級アルキルアミノ（たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、エチルイソプロピルアミノなど）、ヒドロキシ低級アルキル、保護されたヒドロキシ低級アルキル、アシル、シアノ、メルカプト、低級アルキルチオ（たとえばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど）、イミノなどが挙げられる。

【0030】好適な「保護されたアミノ」としては、アシルアミノ（アシル部分としては上に例示したものを引用しうる）などが挙げられる。「適当な置換基を有して

(10)

17

いてもよい複素環基」なる表現中の好適な「置換基」としては、低級アルキル（たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、第三級ペンチル、ヘキシルなど）、低級アルコキシ（たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、第三級ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど）、低級アルケニル（たとえばビニル、1-プロペニル、アリル、1-メチルアリル、1-または2-または3-ブテニル、1-または2-または3-または4-ペンテニル、1-または2-または3-または4-または5-ヘキセニルなど）、低級アルキニル（たとえばエチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-メチルプロパルギル、1-または2-または3-ブチニル、1-または2-または3-または4-ペンチニル、1-または2-または3-または4-または5-ヘキシニルなど）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ低級アルキル（たとえばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチルなど）、ハロゲン（たとえば塩素、臭素、弗素、沃素）、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アリール（たとえばフェニル、ナフチルなど）、フェニル低級アルキル（たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロピルなど）などのアル低級アルキル、カルボキシ（低級）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキル、ニトロ、アミノ、保護されたアミノ、ジ（低級）アルキルアミノ（たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、エチルイソプロピルアミノなど）、ヒドロキシ（低級）アルキル、保護されたヒドロキシ（低級）アルキル、シアノ、メルカプト、低級アルキルチオ（たとえばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど）、イミノなどが挙げられる。

【0031】「適当な置換基を有していてもよいアル（低級）アルキル」なる表現中の好適な「置換基」としては、低級アルキル（たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、第三級ペンチル、ヘキシルなど）、低級アルコキシ（たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、第三級ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど）、低級アルケニル（たとえばビニル、1-プロペニル、アリル、1-メチルアリル、1-または2-または3-ブテニル、1-または2-または3-または4-ペンテニル、1-または2-または3-または4-または5-ヘキセニルなど）、低級アルキニル（たとえばエチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-メチルプロパルギル、1-

18

または2-または3-ブチニル、1-または2-または3-または4-ペンチニル、1-または2-または3-または4-または5-ヘキシニルなど）、モノ（またはジまたはトリ）ハロ低級アルキル（たとえばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチルなど）、ハロゲン（たとえば塩素、臭素、弗素、沃素）、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アリール（たとえばフェニル、ナフチルなど）、フェニル低級アルキル（たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロピルなど）などのアル低級アルキル、カルボキシ（低級）アルキル、保護されたカルボキシ（低級）アルキル、ニトロ、アミノ、保護されたアミノ、ジ（低級）アルキルアミノ（たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、エチルイソプロピルアミノなど）、ヒドロキシ（低級）アルキル、保護されたヒドロキシ（低級）アルキル、シアノ、メルカプト、低級アルキルチオ（たとえばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど）、イミノなどが挙げられる。目的化合物および出発化合物の製造法を以下に詳しく説明する。

【0032】製造法(1)

化合物(Ia)またはその塩は、化合物(IIa)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩を化合物(III)またはその反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。化合物(III)の好適な反応性誘導体としては、化合物(III)とアルデヒド、ケトンなどのカルボニル化合物との反応により形成されるシッフ塩基型イミンまたはそのエナミン型互変異性体、化合物(III)と、ビス（トリメチルシリル）アセトアミド、モノ（トリメチルシリル）アセトアミド[たとえばN-（トリメチルシリル）アセトアミド]、ビス（トリメチルシリル）尿素などのシリル化合物との反応により形成されるシリル誘導体、化合物(III)と三塩化燐またはホスゲンとの反応により形成される誘導体などが挙げられる。化合物(IIa)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどが挙げられる。それら反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；置換燐酸（たとえばジアルキル燐酸、フェニル燐酸、ジフェニル燐酸、ジベンジル燐酸、ハロゲン化燐酸など）、ジアルキル亜燐酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸（たとえばメタンスルホン酸など）、脂肪族カルボン酸（たとえば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など）、芳香族カルボン酸（たとえば安息香酸など）などの酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、

(11)

19

トリアゾール、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールまたはテトラゾールとの活性アミド；活性エステル〔たとえばメチルエステル、エチルエステル、シアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル〔 $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}-$ 〕エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど〕またはN-ヒドロキシ化合物〔たとえばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2 (1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど〕とのエステルなどが挙げられる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物 (I I a) の種類に応じて適宜選択すればよい。

【0033】反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、その他の反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒中で実施する。これら慣用の溶媒は水との混合物として用いてもよい。この反応において、化合物 (I I a) を遊離酸の形でまたはその塩の形で使用するときには、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N, N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、亜リン酸トリアルキル、ポリリン酸エチル、ポリリン酸イソプロピル、オキシ塩化リン（塩化ホスホリル）、三塩化リン、塩化チオニル、塩化オキサリル、ハロ蟻酸低級アルキル（たとえばクロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソプロピルなど）、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンゾイソオキサゾリウム塩、水酸化2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウム分子内塩、1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール、N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、オキシ塩

20

化燐などとの反応により調製されるいわゆるビルスマイヤ-試薬などの慣用の縮合剤の存在下に反応を行うことが好ましい。出発化合物が液状であるときは、それを溶媒としても使用することができる。反応を、重炭酸アルカリ金属、トリ（低級）アルキルアミン、ピリジン、N-低級アルキルモルホリン、N, N-ジ（低級）アルキルベンジルアミンなどの無機または有機塩基の存在下に行うこともできる。反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし加熱下に反応を行う。

10 【0034】製造法 (2)

化合物 (I c) またはその塩は、化合物 (I b) またはその塩を化合物 (I V) またはその塩と反応させることにより製造できる。反応は、通常、慣用の溶媒、たとえばアルコール（たとえばメタノール、エタノール、エチレングリコールなど）、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド、その他の反応に悪影響を及ぼさない任意の有機溶媒中で行う。反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし加温下に反応を行う。反応は、通常、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属酢酸塩、トリ（低級）アルキルアミン、アルカリ金属水素化物、ピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、N-低級アルキルモルホリン、N, N-ジ（低級）アルキルベンジルアミン、N, N-ジ（低級）アルキルアニリンなどの無機または有機塩基の存在下で行う。塩基および/または出発化合物が液状であるときは、それらを溶媒としても使用できる。

20 【0035】製造法 (3)

化合物 (I d) またはその塩は、化合物 (V) またはその塩を化合物 (V I I I) またはその塩と反応させることにより製造できる。反応は、通常、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、ベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、ジエチルエーテルなどの溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない任意の溶媒中で実施する。反応温度は特に限定されないが、通常は、加温ないし加熱下に反応を行う。

40 【0036】製造法 (4)

化合物 (I e) またはその塩は、化合物 (I X) またはその塩を化合物 (I I I a) またはその塩と反応させ、生じた化合物を次に還元反応に付すことにより製造できる。この還元は、化学還元および接触還元を含めて、常法によって行う。化学還元を用いるべき好適な還元剤は、水素化物（たとえば沃化水素、硫化水素、水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素ナトリウム、水素化シアノ硼素ナトリウムなど）あるいは金属（たとえば錫、亜鉛、鉄など）または金属化合物（たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど）と有機酸または無機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-ト

(12)

21

ルエンズルホン酸、塩酸、臭化水素酸など)との組合せである。接触還元を使用すべき好適な触媒は、白金触媒(たとえば白金板、海綿状白金、白金黒、コロイド状白金、酸化白金、白金線など)、パラジウム触媒(たとえば海綿状パラジウム、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイド状パラジウム、パラジウム/硫酸バリウム、パラジウム/炭酸バリウムなど)、ニッケル触媒(たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど)、コバルト触媒(たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど)、鉄触媒(たとえば還元鉄、ラネー鉄など)、銅触媒(たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など)などの慣用のものである。反応は、通常、水、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、これらの混合物などの溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない任意の溶媒中で実施する。さらに、上記化学還元を使用すべき酸が液状であるときは、それらを溶媒としても使用できる。反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし加熱下に反応を実施する。

【0037】製造法(5)

化合物(I g)またはその塩は、化合物(I f)またはその塩をヒドロキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造できる。この脱離反応の好適な方法としては、加水分解、還元などの常法が挙げられる。

(i) 加水分解の場合: 加水分解は、塩基あるいはルイス酸を含めての酸の存在下に行うことが好ましい。好適な塩基としては、アルカリ金属(たとえばナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(たとえばマグネシウム、カルシウムなど)、これらの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩、トリ(低級)アルキルアミン(たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど)、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エンなどの無機塩基および有機塩基が挙げられる。好適な酸としては、有機酸(たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など)および無機酸(たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素など)が挙げられる。トリハロ酢酸(たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など)などのルイス酸を用いての脱離は、カチオン捕捉剤(たとえばアニソール、フェノールなど)の存在下を実施することが好ましい。反応は、通常、水、アルコール(たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、二塩化エチレン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない任意の有機溶媒中で実施する。これらの溶媒のうち、親水性の溶媒は水との混合物として使用してもよい。反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし加温下に反応を行う。

(i i) 還元の場合: 還元は、化学還元および接触還元

22

を含む常法により行う。化学還元を使用すべき好適な還元剤は、金属(たとえば錫、亜鉛、鉄など)または金属化合物(たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど)と有機酸または無機酸(たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンズルホン酸、塩酸、臭化水素酸など)との組合せである。接触還元を使用すべき好適な触媒は、白金触媒(たとえば白金板、海綿状白金、白金黒、コロイド状白金、酸化白金、白金線など)、パラジウム触媒(たとえば海綿状パラジウム、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイド状パラジウム、パラジウム/硫酸バリウム、パラジウム/炭酸バリウムなど)、ニッケル触媒(たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど)、コバルト触媒(たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど)、銅触媒(たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など)、鉄触媒(たとえば還元鉄、ラネー鉄、ウルマン鉄など)などの慣用のものである。この還元は、通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、これらの混合物などの、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で実施する。さらに、上記化学還元を使用すべき酸が液状であるときは、それらを溶媒としても使用できる。この還元の反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし加温下に反応を行う。

【0038】製造法(6)

化合物(I h)またはその塩は、化合物(I g)またはその塩を酸化反応に付すことにより製造できる。酸化は常法に従って実施する。好適な酸化剤としては、ジメチルスルホキシドとN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、低級アルカン酸無水物(たとえば無水酢酸など)、五酸化燐、三酸化硫黄-ピリジン、N-ハロスクシンイミド(たとえばN-クロロスクシンイミドなど)、塩化オキサリルなどとの組合せが挙げられる。反応は、酸の存在下を実施しうる。好適な酸としては、有機酸(たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など)および無機酸(たとえば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、塩化水素、臭化水素など)などが挙げられる。反応は、アルカリ金属(たとえばナトリウム、カリウムなど)、アルカリ金属水酸化物(たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ金属炭酸水素塩(たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルカリ金属炭酸塩(たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、トリ低級アルキルアミン(たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミンなど)、アルカリ金属水素化物(たとえば水素化ナトリウムなど)、アルカリ金属低級アルコキシド(たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなど)、ピリジン類(たとえばピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリ

(13)

23

ジンなど)、N-低級アルキルモルホリン、N、N-ジ低級アルキルベンジルアミン、N、N-ジ低級アルキルアニリンなどの無機塩基または有機塩基の存在下で実施してもよい。塩基、酸および/または出発化合物が液状であるときは、それらを溶媒としても使用できる。この反応は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、ベンゼン、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、ジオキサン、ジエチルエーテルなどの溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない任意の溶媒中で実施する。これらの慣用的溶媒は水と混合して使用してもよい。反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし加温下に反応を行う。

【0039】製造法(A)

化合物(IIb)またはその塩は、化合物(V)またはその塩を化合物(VI)またはその塩と反応させることにより製造できる。反応は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなど）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミドなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない任意の有機溶媒中で実施する。これらの溶媒のうち、親水性の溶媒は水と混合して用いてもよい。反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし加熱下に反応を行う。

【0040】製造法(B)

化合物(II d)またはその塩は、化合物(II c)またはその塩を化合物(VII)またはその塩と反応させることにより製造できる。反応は、通常、アルコール（たとえばメタノール、エタノール、エチレングリコールなど）、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、アセトンなどの慣用の溶媒、その他反応に悪影響を及ぼさない任意の有機溶媒中で実施する。反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却ないし加熱下に反応を行う。反応は、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属酢酸塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジン、N-低級アルキルモルホリン、N、N-ジ低級アルキルベンジルアミン、N、N-ジ低級アルキルアニリンなどの無機塩基または有機塩基の存在下でも実施しうる。塩基および/または出発化合物が液状のときは、それらを溶媒としても使用できる。

【0041】製造法(C)

化合物(II e)またはその塩は、化合物(II d)またはその塩を還元反応に付すことにより製造できる。還元は、化学還元および接触還元を含めて、ピリジン環を還元して1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン環としうる常法に従って行う。化学還元を使用すべき好適な還元剤は、水素化物（たとえば沃化水素、硫化水素、水素

24

化アルミニウムリチウム、水素化硼素ナトリウムなど)あるいは金属（たとえば錫、亜鉛、鉄など）または金属化合物（たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど）と有機酸または無機酸（たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など）との組合せである。接触還元を使用すべき好適な触媒は、白金触媒（たとえば白金板、海綿状白金、白金黒、コロイド状白金、酸化白金、白金線など）、パラジウム触媒（たとえば海綿状パラジウム、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイド状パラジウム、パラジウム/硫酸バリウム、パラジウム/炭酸バリウムなど）、ニッケル触媒（たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど）、コバルト触媒（たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど）、鉄触媒（たとえば還元鉄、ラネー鉄など）、銅触媒（たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など）などの慣用のものである。還元は、通常、水、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの慣用の溶媒、それらの混合物、その他反応に悪影響を及ぼさない任意の溶媒中で行う。これらの溶媒のうち、親水性の溶媒は水と混合して用いてもよい。なお、化学還元を使用すべき上記酸が液状であるときは、それらを溶媒としても使用できる。この還元反応温度は特に制限されないが、通常は、冷却ないし加温下に反応を実施する。

【0042】製造法(D)

化合物(IX a)またはその塩は、化合物(V)またはその塩を化合物(X)またはその塩と反応させることにより製造できる。この反応は、製造例7に開示した方法またはそれに類似の方法で実施できる。

【0043】製造法(E)-①

化合物(XII)またはその塩は、化合物(IX b)またはその塩を化合物(XI)またはその塩と反応させることにより製造できる。この反応は、製造例8に開示した方法またはそれに類似の方法で実施できる。

製造法(E)-②

化合物(XIII)またはその塩は、化合物(XII)またはその塩を還元反応に付すことにより製造できる。この反応は、製造例9に開示した方法またはそれに類似の方法で実施できる。

【0044】製造法(F)-①

化合物(XVI)またはその塩は、化合物(XIV)またはその塩を化合物(XV)またはその塩と反応させることにより製造できる。この反応は、製造例11に開示した方法またはそれに類似の方法で実施できる。

製造法(F)-②

化合物(XVII)またはその塩は、化合物(XVI)またはその塩を還元反応に付すことにより製造できる。この反応は、製造例12に開示した方法またはそれに類似の方法で実施できる。

(14)

25

【0045】製造法 (G)

化合物 (V I I I) またはその塩は、化合物 (X V I I I) またはその塩を化合物 (X I X) またはその塩と反応させることにより製造できる。この反応は、製造例 17 に開示した方法またはそれに類似の方法で実施できる。

【0046】製造法 (H)

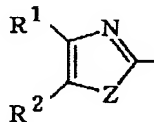
化合物 (V I I I) またはその塩は、化合物 (X V I I I) またはその塩を化合物 (X X) またはその塩と反応させることにより製造できる。この反応は、製造例 19 に開示した方法またはそれに類似の方法で実施できる。

【0047】製造法 (I)

化合物 (V I I I a) またはその塩は、化合物 (I I I a) またはその塩を化合物 (X X I) と反応させることにより製造できる。この反応は、製造例 20 に開示した方法またはそれに類似の方法で実施できる。方法 (1) ~ (6) および (A) ~ (I) における目的化合物および出発化合物の好適な塩としては、化合物 (I) について例示したものを挙げることができる。目的化合物

(I) の好ましい具体例は次の通りである。M が式：

【化34】



(式中、R¹ が水素；低級アルキル；1~4個の窒素原子を含有し、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロおよびハロゲンからなる群より選ばれた1~3個（より好ましくは1または2個）の置換基を有していてもよい不飽和3~8員（より好ましくは5または6員）複素環基

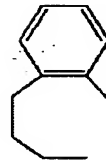
〔より好ましくは、ピリジル、または低級アルキルテトラヒドロピリジル〕；または低級アルキル、低級アルコキシ、アシルアミノ、低級アキルチオ、ハロゲンおよびニトロからなる群より選ばれた1~3個（より好ましくは1または2個）の置換基を有していてもよいフェニル〔より好ましくは、フェニル、低級アルキルフェニル、モノ（またはジ）低級アルコキシフェニル、ハロフェニル、ニトロフェニル、低級アルキルチオフェニル、または低級アルカノイルアミノフェニル〕であり、R² が水素；低級アルキル；1~4個の窒素原子を含有し、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロおよびハロゲンからなる群より選ばれた置換基を1~3個（より好ましくは1または2個）有していてもよい不飽和3~8員（より好ましくは5または6員）複素環基〔より好ましくはピリジル、または低級アルキルテトラヒドロピリジル〕；または低級アルキル、低級アルコキシ、アシルアミノ、ハロゲンおよびニトロからなる群より選ばれた置換基を1~3個（より好ましくは1または2個）有していてもよいフェニル〔より好ましくはフェニル、ニトロフェニル、または低級アルコキシフェニル〕であるか、あるいは

26

は

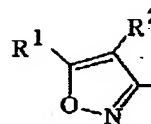
【0048】R¹ と R² とが互に結合して、式：

【化35】



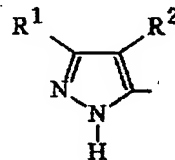
10 の基を形成しており、Z は、S または O をそれぞれ示す）で表わされる基、式：

【化36】



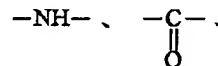
(式中、R¹ および R² は各々上に定義した通りである) で表わされる基、あるいは式：

【化37】



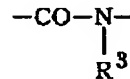
(式中、R¹ および R² は各々上に定義した通りである) で表わされる基、W が結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、Y が低級アルキレン、

【化38】



式：

【化39】



(式中、R³ は水素または低級アルキルである) の基または式：

【化40】

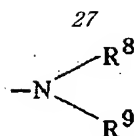


(式中、R⁷ はヒドロキシまたは保護されたヒドロキシ〔より好ましくはアシルオキシ、特に好ましくは低級アルカノイルオキシ〕である) の基であり、A が結合または低級アルキレンであり、Q が式：

【化41】

50

(15)



(式中、 R^8 は低級アルキルであり、 R^9 はアル（低級）アルキル〔より好ましくはフェニル（低級）アルキル、特に好ましくはベンジル〕または式：

【化42】



(式中、 R^4 は低級アルキル、または適当な置換基を有していてもよいアル（低級）アルキル〔より好ましくは低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ハロゲンおよびニトロからなる群より選ばれた1～3個（より好ましくは1または2個）の置換基を有していてもよいフェニル（低級）アルキル；特に好ましくはベンジルまたはハロベンジル〕である）の基である。

【0049】本発明の目的化合物（I）およびその医薬として許容される塩は強いアセチルコリンエステラーゼ * 20

試験化合物	I C ₅₀ (M)
実施例2-(1)	4.0 X 10 ⁻⁸

目的化合物（I）またはその医薬として許容される塩は、ヒトを含む哺乳動物に、通常、慣用の医薬製剤、たとえばカプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒、散剤、トローチ、シロップ、エアゾール剤、吸入剤、液剤、注射剤、懸濁剤、乳剤などの形で投与される。本発明の医薬組成物に、医薬用途として慣用に用いられる種々の有機または無機の担体、たとえば賦形剤（たとえば白糖、澱粉、マンニトール、ソルビトール、乳糖、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムなど）、結合剤（たとえばセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、白糖、澱粉など）、崩壊剤（たとえば白糖、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、ヒドロキシプロピルスターチ、ナトリウムグリコーラースターチ、重炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、クエン酸カルシウムなど）、滑沢剤（たとえばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、着香剤（たとえばクエン酸、メントール、グリシン、オレンジ末など）、保存剤（たとえば安息香酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、安定化剤（たとえばクエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸など）、懸濁剤（たとえばメチルセルロース、ポリビニル

28

* 阻害作用を示すが、ブチリルコリンエステラーゼに対してはほとんど阻害作用を示さない。すなわち、本発明の目的化合物（I）およびその医薬として許容される塩はアセチルコリンエステラーゼの選択的阻害剤であり、したがって健忘症、痴呆（たとえばアルツハイマー型の老人性痴呆、脈管性痴呆ならびに脳血管障害などの中枢神経系の疾患の治療に有用である。目的化合物（I）の有用性を示すため、化合物（I）の薬理試験データを以下に示す。以下の試験において実施例2-(1)とあるのは、実施例2-(1)において製造された化合物を意味する。

[A] アセチルコリンエステラーゼの阻害

(I) 試験方法：アセチルコリンエステラーゼ阻害作用は *Clinica Chimica Acta*, 115 (1981) 163-170に記載の方法（酵素分析法）によって測定した。この試験に用いたアセチルコリンエステラーゼはラットの線状体から得られた。

【0050】(II) 試験結果：

【表1】

ピロリドン、ステアリン酸アルミニウムなど）、分散剤、水性希釈剤（たとえば水）、基剤ワックス（たとえばカカオ脂、ポリエチレングリコール、白色ワセリンなど）などを配合してもよい。一般には、有効成分として1回量0.01mg/kg～10mg/kgを1日1～4回投与すればよいが、患者の年齢、体重、状態または投与方法によって前記投与量を増減してもよい。以下の製造例および実施例は、本発明を説明するために示したものである。

【0051】製造例1

(1) 3-プロピオニルピリジン（10g）のクロロホルム（100ml）溶液に臭素（4.0ml）を室温で15分間かけて加え、この混合物を6時間還流下に加熱する。冷却後、この混合物を減圧下に蒸発操作に付き、残留物をN,N-ジメチルホルムアミド（5ml）に溶解後、これにエチル=2-アミノ-2-チオオキサセテート（14.8g）を加える。混合物を100℃で30分間攪拌、加熱する。冷却後、この混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで洗浄し、炭酸カリウム水溶液でpH 8.0に調製した後、酢酸エチルで抽出する。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残留物をエーテルで再結晶して、2-エトキシカルボニル-5-メチル-4-（ピリジン-3-イル）チアゾール（5.38g）を得る。

29

mp : 71-72°C

IR (ヌジヨール) : 1700, 1590, 1565 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.37 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.67 (3H, s),
4.49 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=4.8, 7.9\text{Hz}$),
8.04 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.90 (1H, s)

元素分析 : $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として

計算値 : C 58.04, H 4.87, N 11.28

実測値 : C 58.01, H 4.57, N 11.16

製造例1-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) 2-エトキシカルボニル-4-(ピリジン-3-イル)チアゾール

mp : 65-66°C

IR (ヌジヨール) : 1725, 1590, 1570 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.47 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.52 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=5.0, 8.0\text{Hz}$), 7.87 (1H, s),
8.29 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 9.15 (1H, s)

Mass (M/Z) : 234 (M^+)元素分析 : $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として

計算値 : C 56.39, H 4.30, N 11.95

実測値 : C 56.15, H 4.26, N 12.03

【0052】製造例2

(1) 2-エトキシカルボニル-5-メチル-4-(ピリジン-3-イル)チアゾール (1.0 g) とヨウ化メチルのアセトン溶液を室温で一晩攪拌する。溶媒を減圧下に除去し、残留物をエーテルで再結晶して、2-エトキシカルボニル-4-(1-メチル-3-ピリジニオ)-5-メチルチアゾール・ヨージド (1.2 g) を得る。

mp : 208-209°C (分解)

IR (ヌジヨール) : 1720, 1640, 1495 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.79 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.47 (3H, s), 8.26 (1H, dd, $J=6.0, 8.2\text{Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 9.05 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 9.34 (1H, s)

元素分析 : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}_2\text{S}$ として

計算値 : C 40.01, H 3.87, N 7.18

実測値 : C 40.10, H 3.80, N 6.94

製造例2-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) 2-エトキシカルボニル-4-(1-メチル-3-ピリジニオ)チアゾール・ヨージド

mp : 151-153°C (分解)

IR (ヌジヨール) : 1730, 1630, 1590, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.38 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.45 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.47 (3H, s), 8.25 (1H, dd, $J=6.1, 8.2\text{Hz}$), 8.97 (1H, s), 9.02 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 9.10 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 9.61 (1H, s)

元素分析 : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}_2\text{S}$ として

計算値 : C 38.31, H 3.48, N 7.45

(16)

30

実測値 : C 38.39, H 3.38, N 7.08

【0053】製造例3

2-エトキシカルボニル-4-(1-メチル-3-ピリジニオ)-5-メチルチアゾール・ヨージド (1.0 g) のメタノール (15 ml) - 水 (8 ml) 溶液を0°Cに冷却し、攪拌する。水素化ホウ素ナトリウム (0.19 g) を30分間かけて加える。混合物をさらに30分間攪拌した後、これに10%塩酸 (15 ml) を加える。炭酸カリウム水溶液で混合物のpHを10.5に調整した後、酢酸エチル (50 ml) で抽出する。抽出物を水ならびに食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、2-エトキシカルボニル-4-(1-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-5-メチルチアゾール (0.6 g) を油状物として得る。

IR (薄層) : 1705, 1510 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.40-2.45 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.59-2.67 (2H, m), 3.34-3.38 (2H, m), 4.44 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.95-6.01 (1H, m)

Mass (M/Z) : 266 (M^+)

【0054】製造例4

2-エトキシカルボニル-4-(1-メチル-3-ピリジニオ)チアゾール・ヨージド (3.0 g) のメタノール (30 ml) - 水 (15 ml) 溶液を0°Cに冷却し、攪拌する。水素化ホウ素ナトリウム (0.6 g) を30分間かけて加える。混合物を更に30分間攪拌した後、これに10%塩酸 (10 ml) を加える。混合物を炭酸カリウム水溶液でpH10.0に調整し、酢酸エチル (50 ml) で抽出する。抽出物を水ならびに食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、2-エトキシカルボニル-4-(1-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル)チアゾール (0.9 g) を得る。

mp : 83-84°C

IR (ヌジヨール) : 3200, 1725 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.40-2.45 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.50 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.76 (1H, m), 7.29 (1H, s)

Mass (M/Z) : 238 (M^+)元素分析 : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として

計算値 : C 55.44, H 5.92, N 11.75

実測値 : C 55.18, H 5.98, N 11.61

【0055】製造例5

(1) 4'-クロロプロピオフェノン (5.43 g) の塩化メチレン (50 ml) 溶液にピリジニウムヒドロブロミドペルブロミド (10.3 g) と30%臭化水素/酢酸 (5 ml) を室温で加える。2時間後、混合物を氷水に注ぐ。有機層を分離し、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液ならびに食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで

(17)

31

乾燥した後、溶媒を減圧留去する。残留物をN, N-ジメチルホルムアミド(5 ml)に溶解し、この溶液にエチル=2-アミノ-2-チオキソアセタート(2.76 g)を加える。混合物を60℃で2時間加熱する。冷却後、混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム/メタノール(98:2)で溶出して、4-(4-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニル-5-メチルチアゾール(1.98 g)を得る。

IR (薄層): 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.43 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.62 (3H, s), 4.47 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.7 Hz)

Mass (m/z): 281 (遊離化合物の M^+)

製造例5-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) 2-エトキシカルボニル-4-(2-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール

IR (薄層): 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.41 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.38 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.46 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.03 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.33-7.41 (2H, m)

Mass (m/z): 277 (M^+)

(3) 2-エトキシカルボニル-5-メチル-4-(4-ニトロフェニル)チアゾール

mp: 109-111℃

IR (ヌジヨール): 1730, 1600 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.36 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.72 (3H, s), 4.40 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.99 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.33 (2H, d, J=9.0 Hz)

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C 53.41, H 4.13, N 9.58

実測値: C 53.50, H 3.98, N 9.53

Mass (m/z): 292 (M^+)

(4) 2-エトキシカルボニル-4-(4-メチルフェニル)-5-メチルチアゾール

IR (薄層): 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.43 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.39 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.47 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.24 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=7.4 Hz)

Mass (m/z): 261 (M^+)

【0056】(5) 2-エトキシカルボニル-4-(4-アセチルアミノフェニル)-5-メチルチアゾール

mp: 186-188℃

IR (ヌジヨール): 3450, 1710, 1680, 1590 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.08 (3H, s), 2.63 (3H, s), 4.37 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.61 (2H, d, J=6.7 Hz), 7.71 (2H, d, J=6.7 Hz), 10.10 (1H, s)

Mass (m/z): 304 (M^+)

32

(6) 2-エトキシカルボニル-4-(3-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール

mp: 70-72℃

IR (ヌジヨール): 1730, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.43 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.62 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.43 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.89-6.95 (1H, m), 7.19-7.39 (3H, m)

Mass (m/z): 277 (M^+)

(7) 2-エトキシカルボニル-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]チアゾール

IR (薄層): 1730 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.45 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.22-2.36 (2H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 2.92-3.07 (2H, m), 4.48 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.20-7.38 (3H, m), 7.96-8.01 (1H, m)

Mass (m/z): 273 (M^+)

(8) 2-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール

IR (薄層): 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.46 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.50 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.33-7.50 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.92-7.98 (2H, m)

Mass (m/z): 233 (M^+)

【0057】製造例6

製造例1-(1)および製造例5-(1)と同様にして下記の化合物を得る。2-エトキシカルボニル-4-

(3, 4-ジメトキシフェニル)-5-メチルチアゾール

mp: 93-94℃

IR (ヌジヨール): 1710, 1600, 1590 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.44 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.62 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.47 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.24 (1H, s)

Mass (m/z): 307 (M^+)

【0058】製造例7

(2-プロモプロピオニル)ベンゼン(8.1 g)と2, 2-ジ(メトキシ)チオアセタミド(10.28 g)のN, N-ジメチルホルムアミド(25 ml)中混合物を50℃で30分間加熱する。次いで混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮する。残留物を濃硫酸(0.5 ml)とアセトン(50 ml)の混合物に溶解する。この溶液を30分間攪拌した後、減圧下に蒸発操作に付し、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルムで溶出して、2-ホルミル-5-メチル-4-フェニルチアゾール(2.7 g)を得る。

mp: 47-48℃

IR (ヌジヨール): 1670 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.68 (3H, s), 7.37-7.54 (3H, m), 7.

(18)

33

65-7.70 (2H, m), 9.96 (1H, s)

Mass (m/z) : 203 (M⁺)元素分析: C₁₁H₉NOS·0.1H₂Oとして

計算値: C 64.43, H 4.52, N 6.83

実測値: C 64.55, H 4.38, N 6.82

【0059】製造例8

2-ホルミル-5-メチル-4-フェニルチアゾール
(1.0 g)、マロン酸 (2.05 g) およびピペリジ
ン (0.24 ml) のピリジン (10 ml) 中混合物を
1時間還流する。冷却後、混合物を減圧下に蒸発操作に
付して、10%塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出す
る。抽出物を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネ
シウムで乾燥した後、減圧濃縮する。残留物をエーテル
で粉末化して、2-[(E)-2-カルボキシエチ
ル]-4-フェニル-5-メチルチアゾール (0.68
g) を得る。

mp : 211-213°C

IR (ヌジヨール) : 1680, 1620 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.60 (3H, s), 6.61 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.37-7.72 (6H, m), 12.78 (1H, s)Mass (m/z) : 245 (M⁺)

【0060】製造例9

2-[(E)-2-カルボキシエチル]-4-フェニ
ル-5-メチルチアゾール (0.7 g) と水酸化パラジ
ウム (II) (0.15 g) のテトラヒドロフラン (1
5 ml) 中混合物を常圧下で8時間水素添加する。水酸
化パラジウム (II) を濾去し、濾液を減圧濃縮する。
得られた析出物をエーテルで洗浄して、2-(2-カル
ボキシエチル)-4-フェニル-5-メチルチアゾール
(0.7 g) を得る。

mp : 172-174°C

IR (薄層) : 3460, 1720 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.51 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.25 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.36-7.53 (3H, m), 7.64-7.69 (2H, m)Mass (m/z) : 247 (M⁺)

【0061】製造例10

(1) 塩化スルフリル (3.33 ml) の塩化メチ
レン (5 ml) 溶液を3-アセチルメチルピリジン (5.
60 g) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に室温で滴下
する。混合物を2時間攪拌した後、減圧下に蒸発操作に
付す。残留物とエチル=2-アミノ-2-チオキソアセ
テート (6.62 g) のN, N-ジメチルホルムアミド
(5 ml) 中混合物を100°Cで1時間攪拌する。混合
物を室温まで冷却した後、水に注ぎ、炭酸カリウム水溶
液でpH 9.5に調整し、酢酸エチルで抽出する。抽出
物を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで
乾燥後、減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィーにかけ、クロロホルムで溶出して、2-
エトキシカルボニル-4-メチル-5-(ピリジン-3

34

-イル) チアゾール (2.7 g) を得る。

mp : 67-69°C

IR (ヌジヨール) : 1740, 1580, 1560 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 4.44 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.61 (3H, s),
4.51 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.45 (1H, ddd, J=0.8, 4.8, 8.0
Hz), 7.83 (1H, ddd, J=0.8, 8.0 Hz), 8.67 (1H, dd, J=0.8,
4.8 Hz), 8.77 (1H, dd, J=0.8, 0.8 Hz)Mass (m/z) : 248 (M⁺)元素分析: C₁₂H₁₂N₂O₂Sとして

10 計算値: C 58.04, H 4.87, N 11.28

実測値: C 57.91, H 4.87, N 11.29

製造例10-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) 2-エトキシカルボニル-5-(4-メトキシ
フェニル)-4-メチルチアゾール

mp : 55-56°C

IR (ヌジヨール) : 1720, 1600 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.44 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.57 (3H, s),
3.86 (3H, s), 4.52 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.97 (2H, d, J=10.
3 Hz), 7.40 (2H, d, J=10.3 Hz)

20 【0062】製造例11

2-エトキシカルボニル-4-メチル-5-(ピリジ
ン-3-イル) チアゾール (2.0 g) とヨウ化メチル
(1.26 g) のアセトン (20 ml) 溶液を一夜室温
で攪拌した後、減圧濃縮する。残留物をエーテル-アセ
トンで再結晶して、2-エトキシカルボニル-4-メチ
ル-5-(1-メチル-3-ピリジニオ) チアゾール・
ヨージド (2.26 g) を得る。

mp : 209-210°C

IR (ヌジヨール) : 1720, 1640, 1500 cm⁻¹30 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.36 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.60 (3H,
s), 4.43 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.45 (3H, s), 8.29 (1H, dd,
J=6.0, 8.0 Hz), 8.81 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.09 (1H, d, J=
6.0 Hz), 9.36 (1H, s)

【0063】製造例12

2-エトキシカルボニル-4-メチル-5-(1-メチ
ル-3-ピリジニオ) チアゾール・ヨージド (1.0
g) のメタノール (15 ml) -水 (8 ml) 溶液に水
素化ホウ素ナトリウム (0.2 g) を0°Cで30分間か
けて加える。混合物を30分間攪拌した後、10%塩酸
(10 ml) を加え、次いで炭酸カリウム水溶液でpH
9.5に調整し、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水お
よび食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、
減圧濃縮して、2-エトキシカルボニル-4-メチル-
5-(1-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリ
ジン-3-イル) チアゾール (0.6 g) を油状物とし
て得る。

50 NMR (CDCl₃, δ) : 4.42 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.44 (3H, s),
2.47 (3H, s), 2.53 (2H, s), 2.60 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.1
7 (2H, dd, J=2.6, 4.5 Hz), 4.44 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.08
(1H, m)

35

Mass (m/z) : 266 (M^+)

【0064】製造例13

1-ベンジル-4-(3-シアノプロピリデン)ピペリジン (8.13 g) と二酸化白金 (0.8 g) のメタノール (160 ml) 中混合物を常圧で30分間水素添加する。触媒を濾去し、濾液を減圧下に蒸発操作に付す。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム/メタノール (98:2) で溶出して、4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチロニトリル (7.80 g) を得る。

IR (薄層) : 2250 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.27-1.43 (5H, m), 1.59-1.66 (4H, m), 1.78-2.00 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=7.0Hz), 2.86-2.92 (2H, m), 3.50 (2H, s), 7.20-7.33 (5H, m)

Mass (m/z) : 241 (M^+-1)

【0065】製造例14

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチロニトリル (7.71 g) のトルエン (80 ml) 溶液に0.95M水素化ジイソブチルアルミニウム-ヘキサン (35.1 ml) を-60°Cで加え、混合物を室温で1時間攪拌する。これに飽和塩化アンモニウム溶液 (100 ml) を加える。混合物を1時間攪拌した後、5%硫酸 (150 ml) を加える。水層を分離し、飽和炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水ならびに食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブタナール (4.70 g) を油状物として得る。

IR (薄層) : 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25-1.28 (6H, m), 1.56-1.67 (4H, m), 1.88-1.93 (2H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.49 (2H, s), 7.19-7.32 (5H, m), 9.74-9.76 (1H, m)

Mass (m/z) : 244 (M^+-1)

【0066】製造例15

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブタナール (4.66 g)、シアニ化トリメチルシリル (3.04 ml) およびヨウ化亜鉛 (100 mg) の混合物を室温で2時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、残留物を10%塩酸 (30 ml) とアセトン (15 ml) の混合物に溶解する。この溶液を1時間攪拌した後、飽和炭酸カリウム溶液で塩基性とし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水ならびに食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残留物をヘキサンで再結晶して、5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシペンタンニトリル (3.90 g) を得る。

mp : 92-94°C

IR (ヌジオール) : 3400 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.26-1.32 (5H, m), 1.47-1.50 (2H, m), 1.64-1.83 (4H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.89-2.94

(19)

36

(2H, m), 3.52 (2H, s), 4.35 (1H, t, J=6.6Hz), 7.19-7.41 (5H, m)

FAB Mass : 273 (M^++1)

【0067】製造例16

5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシペンタンニトリル (3.77 g) とトリエチルアミン (2.31 ml) の塩化メチレン (40 ml) 中混合物にアセチルクロリド (1.18 ml) の塩化メチレン (5 ml) 溶液を0°Cで滴下する。混合物を室温で1時間攪拌した後、これに水を加える。混合物を塩化メチレンで抽出し、抽出物を水ならびに食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、2-アセトキシ-5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ペンタンニトリル (3.50 g) を油状物として得る。

IR (薄層) : 1750 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.24-1.31 (5H, m), 1.42-1.66 (4H, m), 1.82-1.98 (4H, m), 2.13 (3H, s), 2.85-2.90 (2H, m), 3.48 (2H, s), 5.31 (1H, t, J=6.7Hz), 7.19-7.41 (5H, m)

Mass (m/z) : 314 (M^+)

【0068】製造例17

2-アセトキシ-5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ペンタンニトリル (3.33 g) とトリエチルアミン (20 ml) のエタノール (40 ml) 中混合物を硫化水素を5°Cで2時間吹込み、混合物を室温で1時間攪拌する。析出物を濾取し、冷エタノールならびにエーテルで洗浄して、2-アセトキシ-5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ペンタンチオアミド (2.59 g) を得る。

mp : 135-137°C

IR (ヌジオール) : 3480, 3130, 1740, 1620 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.16-1.28 (7H, m), 1.56-1.61 (2H, m), 1.70-1.93 (3H, m), 2.08 (3H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 3.31-3.35 (1H, m), 3.42 (2H, s), 5.11 (1H, dd, J=4.6, 7.8Hz), 7.20-7.39 (5H, m), 9.19 (1H, s), 9.76 (1H, s)

FAB Mass : 349 (M^++1)

【0069】製造例18

チオベンズアミド (3.0 g) とプロモピルビン酸エチル (2.7 ml) のエタノール溶液を2時間還流下に加熱する。冷却後、混合物を蒸発操作に付し、次いで残留物に酢酸エチルと水を加えて分層する。有機層を水ならびに食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、クロロホルムとメタノールの混合物 (98:2) で溶出して、目的化合物を含む画分を集め、溶媒を留去して、4-エトキシカルボニル-2-フェニルチアゾール (3.1 g) を油状物として得る。

IR (薄層) : 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.434 (3H, t, J=7.1Hz), 4.45 (2H, q,

(20)

37

J=7.1Hz), 7.42-7.49(3H, m), 7.97-8.06 (2H, m), 8.16 (1H, s)

Mass (m/z) : 233 (M⁺)

【0070】製造例19

1-ベンジル-4-(4-シアノブチル)ピペリジン (2.0 g) とチオアセトアミド (1.76 g) の4N塩化水素-ジオキサン (20 ml) 中混合物を3時間還流下に加熱する。冷却後、溶媒を減圧留去し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを酢酸エチルで抽出する。有機層を水ならびに食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルムとメタノールの混合物 (9:2) で溶出し、目的化合物を含む画分を集め、溶媒を留去して、5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ペンタンチオアミド (0.8 g) を得る。

mp : 124-127°C

IR (ヌジヨール) : 3200, 1640, 1580 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.06-1.21 (7H, m), 1.56-1.65 (4H, m), 1.81-2.01 (2H, m), 2.42-2.51 (2H, m), 2.73-2.79 (2H, m), 3.41 (2H, s), 7.17-7.34 (5H, m)

Mass (m/z) : 290 (M⁺)

【0071】製造例20

ベンゾイルイソチオシアナート (1.27 ml) のアセトン (6 ml) 溶液に1-ベンジル-4-(2-アミノエチル)ピペリジン (2.0 g) のアセトン (6 ml) 溶液を室温で加える。1時間後、溶媒を減圧留去する。水と残留物に加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水ならびに食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残留物を2.5N水酸化ナトリウム (10 ml) に溶解し、溶液を30分間還流する。冷却後、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水ならびに食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合物 (9:5) で溶出し、目的化合物を含む画分を集め、溶媒を留去して、N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]チオウレア (1.2 g) を油状物として得る。

IR (薄層) : 3500, 3400, 1600, 1500 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.21-1.33 (3H, m), 1.49-1.67 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.49 (2H, s), 5.96 (2H, s), 6.48 (1H, m), 7.21-7.32 (5H, m)

Mass (m/z) : 277 (M⁺)

【0072】実施例1

(1) 4, 5-ジフェニル-2-エトキシカルボニルチアゾール (0.50 g) と1-ベンジル-4-(2-アミノエチル)ピペリジン (0.42 g) の混合物を100°Cで3時間攪拌、加熱する。冷却後、この混合物を

38

酢酸エチルに溶解し、水洗する。有機層を分離し、溶媒を減圧留去する。残留物をエーテルで再結晶して、4, 5-ジフェニル-2-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイルチアゾール (0.32 g) を得る。

mp : 109-111°C

IR (ヌジヨール) : 3300, 1640 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.28-1.40 (3H, m), 1.54-1.75 (4H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.45-3.56 (2H, m), 7.23-7.34 (14H, m), 7.45-7.52 (2H, m)

Mass (M/Z) : 481 (M⁺)

元素分析: C₃₀H₃₁N₃OSとして

計算値: C 74.81, H 6.48, N 8.72

実測値: C 74.46, H 6.45, N 8.43

実施例1-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) 4, 5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイルチアゾール

IR (CHCl₃) : 3400, 1660, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.30-1.48 (3H, m), 1.55-1.74 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.82-6.88 (4H, m), 7.25-7.46 (10H, m)

Mass (M/Z) : 541 (M⁺)

(3) 4, 5-ジフェニル-2-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイルチアゾール

mp : 85-87°C

IR (ヌジヨール) : 3290, 1640 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.12-1.37 (3H, m), 1.55-1.62 (2H, m), 1.73-1.78 (2H, m), 1.86-2.04 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.81-2.87 (2H, m), 3.50 (2H, dd, J=7Hz, 14Hz), 7.24-7.35 (9H, m), 7.45-7.52 (2H, m)

Mass (M/Z) : 405 (M⁺)

元素分析: C₂₄H₂₇N₃OS・1/5H₂Oとして

計算値: C 70.77, H 6.81, N 9.80

実測値: C 70.45, H 6.74, N 10.26

【0073】実施例2

(1) 2-エトキシカルボニル-5-メチル-4-(ピリジン-3-イル)チアゾール (0.8 g) と1-ベンジル-4-(2-アミノエチル)ピペリジン (0.84 g) の混合物を100°Cで2時間攪拌、加熱する。冷却後、混合物をアルミナを用いるカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルムで溶出して、4-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイルチアゾール (0.9 g) を油状物として得る。この化合物 (0.2 g) を塩化水素のエタノール溶液で処理し、次いで減圧下に蒸発操作に付し、残留物をエーテルで再結

(21)

39

晶して、4-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル}カルバモイル]チアゾール・2塩酸塩(0.12g)を得る。

mp: 135°C

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.42-1.76 (5H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.75-3.10 (2H, m), 3.25-3.35 (4H, m), 4.22 (2H, d, J=6Hz), 7.43-7.62 (3H, m), 7.60-7.62 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 8.75 (1H, d, J=8Hz), 8.87 (1H, d, J=5Hz), 9.00 (1H, t, J=7Hz), 9.26 (1H, s)

Mass (M/Z): 420 (遊離化合物のM⁺)

元素分析: C₂₄H₂₈N₄O₅・2HCl・3.5H₂Oとして

計算値: C 51.79, H 6.70, N 10.06

実測値: C 51.77, H 6.66, N 9.85

実施例2-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) 4-(1-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル}カルバモイル]チアゾール・2塩酸塩

mp: 158-161°C (分解)

IR (ヌジヨール): 1660, 1525 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.44-1.75 (5H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.52-2.86 (2H, m), 2.86, 2.88 (計 3H, s), 3.05-3.49 (6H, m), 3.70 (2H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.21, 4.24 (2H, s), 4.34 (1H, s), 6.86 (1H, br), 7.42-7.45 (3H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.87 (1H, t, J=5.8Hz), 10.99 (1H, br), 11.60 (1H, br)

Mass: 424 (M⁺)

元素分析: C₂₄H₃₂N₄O₅・2HCl・1.3H₂Oとして

計算値: C 55.33, H 7.08, N 10.75

実測値: C 55.27, H 7.21, N 10.46

(3) 4-(1-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-5-メチル-2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル}カルバモイル]チアゾール・2塩酸塩

mp: 150°C

IR (薄層): 3400, 1640, 1540 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.45-1.75 (5H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.70-2.80 (2H, m), 2.84, 2.87 (計 3H, s), 3.17-3.49 (6H, m), 3.63 (2H, br), 3.80-3.92 (1H, m), 4.21, 4.23 (計 2H, s), 4.28-4.36 (1H, m), 6.28 (1H, br), 7.42-7.46 (3H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 8.80 (1H, t, J=6Hz), 10.92 (1H, br), 11.51 (1H, br)

Mass (M/Z): 438 (遊離化合物のM⁺)

元素分析: C₂₅H₃₄N₄O₅・2HCl・0.5C₂H₅OH・1.5H₂Oとして

計算値: C 55.60, H 7.53, N 9.97

実測値: C 55.57, H 7.52, N 9.79

【0074】実施例3

(1) 2-エトキシカルボニル-5-メチル-4-フ

40

エニルチアゾール(0.5g)と1-ベンジル-4-(2-アミノエチル)ピペリジン(0.53g)の混合物を100°Cで1時間攪拌、加熱する。冷却後、混合物をアルミナを用いるカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルムで溶出して、4-フェニル-5-メチル-2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル}カルバモイル]チアゾール(0.8g)を得る。この化合物をエタノール(5ml)に溶解し、これにマレイン酸(0.22g)を加えて、30分間攪拌する。溶媒を減圧下に除去し、残留物を粉末化して、4-フェニル-5-メチル-2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル}カルバモイル]チアゾール・マレイン酸塩(0.40g)を得る。

mp: 75°C

IR (ヌジヨール): 3300, 1700, 1650 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.02-1.36 (5H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.30-3.35 (4H, m), 4.28 (2H, s), 6.08 (2H, s), 7.42-7.54 (8H, m), 7.73-7.76 (2H, m), 8.77 (1H, br)

20 Mass (M/Z): 419 (遊離化合物のM⁺)

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) 4-フェニル-5-メチル-2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル}カルバモイル]チアゾール・マレイン酸塩

mp: 162-163°C

IR (ヌジヨール): 3350, 1660, 700 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.2-1.6 (2H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.7-3.1 (2H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 4.24 (2H, s), 6.02 (2H, s), 7.4-7.6 (8H, m), 7.7-7.9 (2H, m), 8.86 (1H, br)

30 元素分析: C₂₈H₃₁N₃O₅Sとして

計算値: C 64.47, H 5.98, N 8.05

実測値: C 64.54, H 5.95, N 7.93

【0075】実施例4

4, 5-ジフェニル-2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル}カルバモイル]チアゾール(1.2g)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液を0°Cに冷却し、これに水素化ナトリウム(0.1g)を加え、混合物を0°Cで1時間攪拌する。ヨウ化メチル(0.16ml)を加えて1時間攪拌する。混合物に塩化アンモニウム水溶液(10ml)を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(50ml)で抽出する。抽出物を水ならびに食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残留物をヘキサンで再結晶して、4, 5-ジフェニル-2-[N-メチル-N-{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル}カルバモイル]チアゾール(0.9g)を得る。

mp: 92-93°C

IR (ヌジヨール): 1610, 1495 cm⁻¹

50 NMR (CDCl₃, δ): 1.21-1.40 (3H, m), 1.61-1.80 (4H,

(22)

41

m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.77-2.90 (2H, m), 3.14, 3.45 (計 3H, s), 3.48, 3.65 (計 2H, s), 3.55-3.60 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 7.23-7.35 (13H, m), 7.45-7.50 (2H, m)

Mass (M/Z) : 495 (M⁺)

【0076】実施例5

(1) 2-エトキシカルボニル-5-メチル-4-フェニルチアゾール (1.0 g) と 4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (1.0 ml) の混合物を 100℃ で加熱する。1時間後、冷却した混合物をアルミナを用いるクロマトグラフィーにかけ、クロロホルムで溶出し、エーテル-ヘキサンで再結晶して、2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) カルバモイル] -5-メチル-4-フェニルチアゾール (1.12 g) を得る。

mp : 120-122℃

IR (薄層) : 3380, 3300, 1650, 1590 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.52-1.72 (2H, m), 1.97-2.03 (2H, m), 2.10-2.27 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.83-2.89 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.87-4.04 (1H, m), 7.16-7.66 (11H, m)

Mass (m/z) : 391 (M⁺)

元素分析 : C₂₃H₂₅N₃O₂ 0.5H₂O

計算値 : C 68.97, H 6.54, N 10.49

実測値 : C 69.11, H 6.31, N 10.51

実施例5-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) 2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル} カルバモイル] -5-メチル-4-フェニルチアゾール

IR (薄層) : 3400, 1680, 1335 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.0-1.3 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m), 1.55-1.7 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.7-2.9 (2H, m), 3.2-3.5 (4H, m), 3.44 (2H, s), 7.2-7.6 (8H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 8.84 (1H, t, J=6Hz)

Mass (m/z) : 403 (M⁺)

【0077】実施例6

実施例3-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 2-[{3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) プロピル} カルバモイル] -5-メチル-4-フェニルチアゾール・マレイン酸塩

IR (薄層) : 3300, 1700, 1650, 1580 cm⁻¹

Mass (m/z) : 433 (遊離化合物のM⁺)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.06-1.27 (7H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.91 (2H, m), 3.25-3.36 (4H, m), 4.29 (2H, s), 6.07 (2H, s), 7.42-7.49 (8H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 8.77 (1H, br)

(2) 2-[{5-(N-エチル-N-ベンジルアミノ) ベンチル} カルバモイル] -5-メチル-4-フェニルチアゾール・マレイン酸塩

IR (薄層) : 1710, 1660, 865 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.23 (3H, t, J=7.2Hz), 1.2-1.4 (2

42

H, m), 1.4-1.8 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.9-3.2 (4H, m), 3.25 (2H, q, J=7.2Hz), 4.31 (2H, s), 6.08 (2H, s), 7.4-7.6 (8H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 8.76 (1H, t, J=6Hz)

Mass (m/z) : 421 (M⁺)

(3) 2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル} カルバモイル] -5-メチル-4-フェニルチアゾール・フマル酸塩

mp : 165-168℃

IR (ヌジヨール) : 1710, 1660 cm⁻¹

10 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.06-1.48 (5H, m), 1.75-1.81 (2H, m), 2.35-2.46 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.01-3.07 (2H, m), 3.29-3.32 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.60 (2H, s), 7.31-7.54 (8H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 8.75 (1H, t, J=5.9Hz)

Mass (m/z) : 419 (遊離化合物のM⁺)

【0078】(4) 2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル} カルバモイル] -4-(4-メトキシフェニル) -5-メチルチアゾール・フマル酸塩

20 mp : 193-195℃

IR (ヌジヨール) : 3350, 1720, 1660 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.03-1.31 (5H, m), 1.47-1.50 (2H, m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.91-2.97 (2H, m), 3.28, 3.30 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.59 (2H, s), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.28-7.45 (5H, m), 7.67 (2H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, t, J=5.9Hz)

Mass (m/z) : 449 (遊離化合物のM⁺)

(5) 2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル} カルバモイル] -4-(4-クロロフェニル) -5-メチルチアゾール・フマル酸塩

mp : 199-201℃

IR (ヌジヨール) : 3320, 1680, 1650 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.30-1.48 (5H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 2.22-2.33 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.95-3.00 (2H, m), 3.29-3.32 (2H, m), 3.75 (2H, s), 6.59 (2H, s), 7.34-7.38 (5H, m), 7.55 (2H, d, J=8.4Hz), 7.79 (2H, d, J=8.4Hz), 8.75-8.78 (1H, m)

Mass (m/z) : 454 (遊離化合物のM⁺)

(6) 2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル} カルバモイル] -4-(4-メチルフェニル) -5-メチルチアゾール・フマル酸塩

40 mp : 200-202℃

IR (ヌジヨール) : 3350, 1720, 1660 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.13-1.47 (5H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 2.20-2.31 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.93-2.99 (2H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.73 (2H, s), 6.59 (2H, s), 7.28-7.35 (7H, m), 7.64 (2H, d, J=8.1Hz), 8.71 (1H, t, J=5.9Hz)

Mass (m/z) : 433 (遊離化合物のM⁺)

【0079】(7) 4-(4-アセチルアミノフェニル)

(23)

43

ル) - 2 - [{ 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イ
 ル) エチル } カルバモイル] - 5 - メチルチアゾール・
 フマル酸塩

IR (ヌジヨール) : 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.26-1.47 (5H, m), 1.71-1.76 (2
 H, m), 2.08 (3H, s), 2.15-2.56 (2H, m), 2.59 (3H, s),
 2.91-2.96 (2H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.
 59 (2H, s), 7.34-7.45 (5H, m), 7.69-7.80 (4H, m), 8.70
 -8.72 (1H, m), 10.11 (1H, s).

Mass (m/z) : 476 (遊離化合物の M^+)

(8) 2 - [{ 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イ
 ル) エチル } カルバモイル] - 4 - フェニルチアゾール・
 フマル酸塩

mp : 198-200°C

IR (ヌジヨール) : 3320, 1670 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.31-1.51 (5H, m), 1.74-1.80 (2
 H, m), 2.23-2.34 (2H, m), 2.95-3.01 (2H, m), 3.33-3.5
 6 (2H, m), 3.75 (2H, s), 6.60 (2H, s), 7.36-7.49 (8H,
 m), 8.06-8.10 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.88-8.90 (1H,
 m)

Mass (m/z) : 405 (遊離化合物の M^+)

(9) 2 - [{ 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イ
 ル) エチル } カルバモイル] - 5 - メチル - 4 - (4
 - ニトロフェニル) チアゾール・フマル酸塩

mp : 168-170°C

IR (ヌジヨール) : 1700, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.20-1.49 (5H, m), 1.78-1.85 (2
 H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.69 (3H, s), 3.05-3.10 (2
 H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 3.92 (2H, s), 6.61 (2H, s),
 7.37-7.45 (5H, m), 8.07 (2H, d, J=8.5Hz), 8.35 (2H, d,
 J=8.5Hz), 8.86-8.88 (1H, m)

Mass (m/z) : 464 (遊離化合物の M^+)

(10) 2 - [{ 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イ
 ル) エチル } カルバモイル] - 4 - (3 - メトキシ
 フェニル) - 5 - メチルチアゾール・フマル酸塩

mp : 207-208°C

IR (ヌジヨール) : 3440, 1700, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.03-1.30 (5H, m), 1.47-1.50 (2
 H, m), 2.12-2.23 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.89-2.95 (2
 H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.82 (3H, s),
 6.59 (2H, s), 6.96-7.02 (1H, m), 7.28-7.45 (8H, m),
 8.73 (1H, t, J=5.9Hz)

Mass (m/z) : 449 (遊離化合物の M^+)

元素分析 : $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として

計算値 : C 63.69, H 6.23, N 7.42

実測値 : C 63.77, H 6.46, N 7.47

【0080】(11) 2 - [{ 2 - (1 - ベンジルピ
 ペリジン - 4 - イル) エチル } カルバモイル] - 5, 6
 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ [6, 7] シクロヘプタ

[1, 2 - d] チアゾール・フマル酸塩

44

mp : 155-157°C

IR (ヌジヨール) : 3350, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.35-1.49 (5H, m), 1.70-1.76 (2
 H, m), 2.12-2.28 (4H, m), 2.77-3.04 (6H, m), 3.30-3.3
 4 (2H, m), 3.76 (2H, s), 6.59 (2H, s), 7.29-7.36 (8H,
 m), 8.09-8.10 (1H, m), 8.76-8.78 (1H, br)

Mass (m/z) : 445 (M^+)

元素分析 : $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として

計算値 : C 66.28, H 6.28, N 7.48

10 実測値 : C 66.27, H 6.56, N 7.46

(12) 2 - [{ 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イ
 ル) エチル } カルバモイル] - 5 - (4 - メトキシ
 フェニル) - 4 - メチルチアゾール・フマル酸塩

mp : 166-167°C

IR (ヌジヨール) : 3420, 1700, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.03-1.47 (5H, m), 1.72-1.78 (2
 H, m), 2.22-2.33 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.96-3.01 (2
 H, m), 3.28-3.31 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.82 (3H, s),
 6.59 (2H, s), 7.06 (2H, d, J=8.7Hz), 7.34-7.38 (5H,
 20 m), 7.47 (2H, d, J=8.7Hz), 8.78 (1H, t, J=5.8Hz)

Mass (m/z) : 449 (遊離化合物の M^+)

元素分析 : $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として

計算値 : C 63.69, H 6.23, N 7.42

実測値 : C 63.40, H 6.27, N 7.34

(13) 2 - [{ 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イ
 ル) エチル } カルバモイル] - 4 - (2 - メトキシ
 フェニル) - 5 - メチルチアゾール・フマル酸塩

mp : 153-155°C

IR (ヌジヨール) : 3420, 1700, 1640 cm^{-1}

30 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.06-1.44 (5H, m), 1.71-1.76 (2
 H, m), 2.22-2.28 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.94-2.99 (2
 H, m), 3.25-3.28 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.77 (3H, s),
 6.59 (2H, s), 7.04 (1H, t, J=7.3Hz), 7.13 (1H, d, J=8.2
 Hz), 7.33-7.47 (7H, m), 8.67 (1H, t, J=5.8Hz)

Mass (m/z) : 449 (遊離化合物の M^+)

【0081】実施例7

(1) 2 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル)
 カルバモイル] - 5 - メチル - 4 - フェニルチアゾール

40 (0.4g) とマレイン酸 (0.12g) を加温エタノ
 ール (10ml) に溶解する。室温で4時間静置した
 後、生成する析出物を濾取し、エーテルで洗浄して、2
 - [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) カルバイ
 ル] - 5 - メチル - 4 - フェニルチアゾール・マレイン
 酸塩 (0.45g) を得る。

mp : 212-213°C

IR (ヌジヨール) : 3240, 1690, 1640, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.98 (4H, br), 2.60 (3H, s), 3.08
 (2H, br), 3.30-3.47 (2H, m), 4.03 (1H, br), 4.27 (2H,
 s), 6.07 (2H, s), 7.40-7.55 (8H, m), 7.71-7.76 (2H,
 50 m), 8.83 (1H, d, J=7.0Hz)

(24)

45

Mass (m/z) : 391 (遊離化合物のM⁺)

実施例7-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) 2-[(E)-2-{ (1-ベンジルピペリジン-4-イル) カルバモイル } エテニル] -4-フェニル-5-メチルチアゾール・マレイン酸塩

mp : 202-204°C

IR (ヌジヨール) : 3330, 1680, 1650, 1610, 1570 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.60-1.70 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 4.26 (2H, s), 6.08 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=15.4Hz), 7.37-7.53 (9H, m), 7.69 (2H, m), 8.49 (1H, d, J=7.1Hz)Mass (m/z) : 417 (遊離化合物のM⁺)

【0082】実施例8

実施例4および実施例7-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

2-[N-{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル}-N-メチルカルバモイル]-4-フェニル-5-メチルチアゾール・フマル酸塩

mp : 167-169°C

IR (ヌジヨール) : 1705, 1650 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.10-1.29 (3H, m), 1.50-1.73 (4H, m), 2.11-2.25 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.81-2.94 (3H, m), 3.02, 3.52 (計 3H, s), 3.65, 3.72 (計 2H, s), 4.03-4.05 (1H, m), 6.59 (2H, s), 7.33-7.49 (8H, m), 7.64-7.72 (2H, m)Mass (m/z) : 433 (遊離化合物のM⁺)元素分析: C₂₆H₃₁N₃O₅・C₄H₄O₄として

計算値: C 65.55, H 6.41, N 7.64

実測値: C 65.94, H 6.59, N 7.59

【0083】実施例9

2-ホルミル-5-メチル-4-フェニルチアゾール (0.30g) のメタノール (5ml) 溶液に4-(2-アミノエチル)-1-ベンジルピペリジン (0.38g) を室温で加える。1時間後、混合物を水素化ホウ素ナトリウム (0.06g) に加え、室温で1時間攪拌する。次いで混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮する。残留物を塩化水素のエタノール溶液で処理し、溶媒を減圧留去した後、エーテルで粉末化して、2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル } アミノメチル] -5-メチル-4-フェニルチアゾール・2塩酸塩 (0.30g) を得る。

mp : 265-267°C

IR (ヌジヨール) : 3420, 2720, 2550, 2420, 1600, 1530 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.58-1.82 (7H, m), 2.58 (3H, s), 2.80-2.90 (2H, m), 2.98-3.02 (2H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.35-7.53 (6H, m), 7.6

46

8-7.71 (4H, m), 9.79 (2H, br), 11.61 (1H, br)

Mass (m/z) : 405 (遊離化合物のM⁺)

【0084】実施例10

(1) 2-エトキシカルボニル-4-メチル-5-(1-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル) チアゾール (0.50g) と4-(2-アミノエチル)-1-ベンジルピペリジン (0.49g) の混合物を100°Cで2時間加熱する。冷却後、混合物をアルミナを用いるクロマトグラフィーにかけ、クロロホルムで溶出し、塩化水素のエタノール溶液で処理して、2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル } カルバモイル] -5-(1-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル) -4-メチルチアゾール・2塩酸塩 (0.30g) を得る。
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.02-1.49 (7H, m), 2.45 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.83, 2.86 (計 3H, s), 3.00-3.50 (6H, m), 3.93-3.97 (2H, m), 4.22 (2H, d, J=4.8Hz), 4.38 (2H, s), 6.22 (1H, m), 7.43-7.46 (3H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 8.85 (1H, m)Mass (m/z) : 438 (M⁺)

実施例10-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) 2-[{2-(1-メチルピペリジン-4-イル) エチル } カルバモイル] -5-メチル-4-フェニルチアゾール・塩酸塩

IR (ヌジヨール) : 3350, 1640, 1520 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.45-1.73 (5H, m), 1.89-1.90 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.64, 2.67 (計 3H, s), 2.85-3.00 (2H, m), 3.31-3.36 (4H, m), 7.38-7.55 (3H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 8.80 (1H, t, J=5.9Hz)Mass (m/z) : 343 (遊離化合物のM⁺)

(3) 2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル } カルバモイル] -4-(4-メトキシフェニル) -5-メチルチアゾール・塩酸塩

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.45-1.85 (7H, m), 2.58 (3H, s), 2.86-3.30 (6H, m), 3.81 (3H, s), 4.21-4.36 (2H, m), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42-7.45 (3H, m), 7.61-7.70 (4H, m), 8.76 (1H, t, J=6.0Hz), 10.90 (1H, s)Mass (m/z) : 449 (遊離化合物のM⁺)

(4) 2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル } カルバモイル] -4-メチル-5-(ピリジン-3-イル) チアゾール・2塩酸塩

IR (ヌジヨール) : 3400, 1640, 1540 cm⁻¹NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.35-1.85 (7H, m), 2.53 (3H, s), 2.86-3.04 (2H, m), 3.30-3.42 (4H, m), 4.22 (2H, m), 7.42-7.46 (3H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 7.89-7.92 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=7.6Hz), 8.81-8.83 (1H, m), 8.98-9.02 (2H, m)Mass (m/z) : 420 (遊離化合物のM⁺)

(5) 2-[{5-(N-エチル-N-ベンジルアミノ) ペンチル } カルバモイル] -5-メチル-4-フェ

(25)

47

ニルオキサゾール・塩酸塩

IR (薄層): 3400, 1680, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.25 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.8-3.1 (4H, m), 3.25 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.29 (2H, s), 7.2-7.6 (8H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 8.84 (1H, t, $J=6\text{Hz}$)

Mass (m/z): 405 (M^+)

(6) 2-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル]-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-メチルチアゾール・塩酸塩 IR (薄層): 3400, 3330, 1650, 1600 cm^{-1} (遊離化合物)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.51-1.90 (7H, m), 2.59 (3H, s), 2.81-2.86 (2H, m), 3.24-3.33 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.13-4.15 (2H, m), 4.21-4.34 (2H, m), 7.03-7.66 (8H, m), 8.76 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$)

Mass (m/z): 479 (遊離化合物の M^+)

【0085】実施例11

2-(E)-2-カルボキシエチル)-4-フェニル-5-メチルチアゾール (0.50g)、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (0.42ml)、3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド (0.37ml) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.31g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 中混合物を室温で1時間撹拌する。混合物を減圧下に蒸発操作に付し、次いで酢酸エチルで抽出する。抽出物を水ならびに食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して、2-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)カルバモイル]エチル]-5-メチル-4-フェニルチアゾール (0.60g) を得る。

mp: 187-188°C

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.14-1.21 (2H, m), 1.36-1.51 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.73-2.79 (2H, m), 3.66 (2H, s), 4.01-4.05 (1H, m), 6.87 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.21-7.71 (11H, m), 8.29 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

Mass (m/z): 417 (M^+)

【0086】実施例12

実施例11および実施例7-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 2-[2-{(1-ベンジルピペリジン-4-イル)カルバモイル}エチル]-4-フェニル-5-メチルチアゾール・マレイン酸塩

mp: 154-157°C

IR (ヌジヨール): 3300, 1680, 1660, 1620, 1570 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.54-2.61 (2H, m), 3.02-3.26 (4H, m), 3.78-3.82 (1H, m), 4.23 (2H, s), 6.06 (2H, s), 7.31-7.48 (8H, m), 7.64 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$)

48

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として

計算値: C 65.02, H 6.20, N 7.84

実測値: C 64.89, H 6.24, N 7.80

Mass (m/z): 419 (遊離化合物の M^+)

(2) 2-[2-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル]エチル]-5-メチル-4-フェニルチアゾール・フマル酸塩

mp: 115-117°C

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.06-1.31 (5H, m), 1.64-1.69 (2H, m), 2.21-2.32 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.51-2.58 (2H, s), 2.94-3.46 (6H, m), 3.77 (2H, s), 6.60 (2H, s), 7.31-7.49 (8H, m), 7.62-7.67 (2H, m), 7.92 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$)

Mass (m/z): 447 (遊離化合物の M^+)

(3) 2-[2-(E)-2-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]カルバモイル]エチル]-5-メチル-4-フェニルチアゾール・マレイン酸塩

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.12-1.44 (5H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.86-2.90 (2H, s), 3.21-3.28 (4H, m), 4.27 (2H, s), 6.06 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.37-7.53 (9H, m), 7.67-7.71 (2H, m), 8.34-8.36 (1H, m)

Mass (m/z): 445 (遊離化合物の M^+)

【0087】実施例13

(1) 2-アセトキシ-5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ペンタンチオアミド (1.30g) と1-(2-プロモプロパノイル)-4-メトキシベンゼン (1.00g) のエタノール (20ml) 中混合物を1

8時間還流する。溶媒を減圧留去する。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水ならびに食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物 (3:100) で溶出して、2-[1-アセトキシ-4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチル]-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール (1.20g) を油状物として得る。

IR (薄層): 1740, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.25-1.61 (9H, m), 1.82-2.02 (4H, m), 2.13 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.85-2.90 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.01 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.26-7.57 (5H, m), 7.92 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$)

Mass (m/z): 493 ($M^+ + 1$)

実施例13-(1)と同様にして下記の化合物を得る。

(2) 2-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチル]-5-メチル-4-フェニルチアゾール・塩酸塩

IR (薄層): 3050, 3010, 1600 cm^{-1}

49

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.26-1.75 (11H, m), 2.62 (3H, s),
2.76-3.03 (4H, m), 3.22-3.28 (2H, m), 4.21-4.35 (2H,
m), 7.34-7.67 (10H, m)

Mass (m/z) : 404 (遊離化合物のM⁺)

(3) 2-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチルアミノ]-5-メチル-4-フェニルチアゾール・2塩酸塩

mp : 194-196°C

IR (ヌジヨール) : 3450, 3400, 1620 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.57-1.62 (7H, m), 2.25 (3H, s),
2.85-2.90 (2H, m), 3.25-3.50 (4H, m), 4.24-4.36 (2H,
m), 7.43-7.70 (10H, m), 11.20 (1H, m)

Mass (m/z) : 391 (遊離化合物のM⁺)

【0088】実施例14

2-[1-ヒドロキシ-4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチル]-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール (0.20 g) のジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液に1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.0 g) とオルトリン酸 (0.13 g) を加え、混合物を室温で24時間攪拌する。析出物を濾去し、濾液に酢酸エチルを加える。混合物を水ならびに食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノールとクロロホルムの混合物 (3:100) で溶出して、2-[1-オキソ-4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチル]-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾールを油状物 (0.18 g) として得る。この化合物をフマル酸 (46.6 mg) のエタノール (1 ml) 溶液に溶解し、結晶を濾取して、2-[1-オキソ-4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチル]-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール・フマル酸塩 (0.15 g) を得る。

mp : 172-173°C

IR (ヌジヨール) : 1705, 1680 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.10-1.28 (5H, m), 1.65-1.70 (4H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.88-2.94 (2H, m), 3.08-3.12 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.58 (2H, s), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.35 (5H, m), 7.65 (2H, d, J=8.8Hz)

Mass (m/z) : 448 (遊離化合物のM⁺)

元素分析: C₂₇H₃₂N₂O₂S·C₄H₄O₄として

計算値: C 65.93, H 6.42, N 4.96

実測値: C 65.93, H 6.49, N 4.93

【0089】実施例15

2-[1-アセトキシ-4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチル]-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール (0.90 g) のメタノール (15 ml) 溶液に4 N水酸化ナトリウム (1.0 ml) を0°Cで加える。混合物を室温で3時間攪拌した

(26)

50

後、溶媒を減圧留去する。残留物を酢酸エチルに溶解し、水ならびに食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残留物 (0.38 g) の一部 (0.18 g) をフマル酸 (26 mg) のエタノール (5 ml) 溶液に溶解し、結晶を濾取して、2-[1-ヒドロキシ-4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチル]-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール・フマル酸塩 (0.15 g) を得る。

mp : 114-116°C

IR (ヌジヨール) : 3200, 1710 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.10-1.45 (7H, m), 1.64-1.80 (4H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.01-3.07 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.70-4.74 (1H, m), 6.61 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=8.5Hz), 7.39-7.42 (5H, m), 7.56 (2H, d, J=8.5Hz)

Mass (m/z) : 450 (遊離化合物のM⁺)

【0090】製造例21

発煙硝酸 (d=1.52) (30 ml) 溶液に2-エトキシカルボニル-4-フェニル-5-メチルオキサゾール (4.0 g) を-30°C~-20°Cで加え、その混合物を同条件で20分間攪拌する。反応混合物を冷水に注ぎ沈澱物を濾取する。沈澱物を酢酸エチルに溶かし飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで再結晶して2-エトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェニル)-5-メチルオキサゾール (3.85 g) を得る。

mp : 160-162°C

IR (ヌジヨール) : 1720, 1600, 1545, 1510, 1350 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 2.72 (3H, s), 4.39 (2H, q, J=7.1Hz), 8.00 (2H, d, J=9.0Hz), 8.30 (2H, d, J=9.0Hz)

Mass (m/z) : 276 (M⁺)

【0091】製造例22

エチル=4-(4-ニトロフェニル)-2, 4-ジオキサソープタノアート (1.65 g) とヒドロキシルアミン・塩酸塩 (1.73 g) のエタノール溶液 (20 ml) の混合物を攪拌しながら還流する。3時間後、混合物を減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶かし、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮して3-エトキシカルボニル-5-(4-ニトロフェニル)イソオキサゾール (0.71 g) を得る。

mp : 176-177°C

IR (ヌジヨール) : 1720, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.46 (3H, t, J=7.1Hz), 4.50 (2H, q, J=7.1Hz), 7.12 (1H, s), 8.00 (2H, d, J=9.0Hz), 8.37 (2H, d, J=9.0Hz)

Mass (m/z) : 262 (M⁺)

(27)

51

【0092】実施例16

実施例2-(1)および10-(1)と同様にして下記化合物を得る。

(1) 3-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル}カルバモイル]-5-(4-ニトロフェニル)イソオキサゾール・塩酸塩

mp: 233-234°C

IR (ヌジオール): 3360, 3130, 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.50-1.65 (5H, m), 1.85-1.90 (2H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.27-3.36 (4H, m), 4.23-4.38 (2H, m), 7.44-7.47 (3H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.21 (2H, d, J=8.7Hz), 8.39 (2H, d, J=8.7Hz), 8.94-8.98 (1H, m)

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ として

計算値: C 61.20, H 5.77, N 11.89

実測値: C 61.12, H 5.89, N 11.83

Mass (m/z): 434 (遊離化合物の M^+)

(2) 2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル}カルバモイル]-4-(4-ニトロフェニル)-5-メチルオキサゾール・塩酸塩

mp: 240-242°C (分解)

IR (ヌジオール): 3300, 1680, 1600, 1560, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.03-1.10 (5H, m), 1.48-1.52 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.82-2.87 (2H, m), 3.29-3.32 (4H, m), 4.24 および 4.33 (合計 2H, それぞれ d, J=4.9Hz), 7.44 (3H, m), 7.63 (2H, m), 7.99 (2H, d, J=8.9Hz), 8.35 (2H, d, J=8.9Hz), 9.00 (1H, m)

Mass (m/z): 448 (M^+)

【0093】実施例17

実施例3-(1)と同様にして下記化合物を得る。

(1) 2-[{2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]エチル}カルバモイル]-4-(4-ニトロフェニル)-5-メチルチアゾール・フマル酸塩

mp: 213-214°C

IR (ヌジオール): 3260, 1710, 1655 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.09-1.27 (3H, m), 1.47-1.51 (2H, m), 1.69-1.74 (2H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.83-2.89 (2H, m), 3.29-3.32 (2H, m), 3.58 (2H, s), 6.60 (2H, s), 7.11-7.20 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 8.07 (2H, d, J=8.9Hz), 8.35 (2H, d, J=8.9Hz), 8.83-8.87 (1H, m)

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として

計算値: C 58.18, H 5.22, N 9.36

実測値: C 58.02, H 5.08, N 9.27

(2) 2-[{2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]エチル}カルバモイル]-5-(4-ニトロフェニル)オキサゾール・フマル酸塩

mp: 181-182°C

52

IR (ヌジオール): 3220, 1700, 1670 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.25-1.32 (3H, m), 1.48-1.55 (2H, m), 1.71-1.76 (2H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.33-3.70 (2H, m), 3.65 (2H, s), 6.59 (2H, s), 7.13-7.21 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 8.08 (2H, d, J=8.5Hz), 8.18 (1H, s), 8.37 (2H, d, J=8.5Hz), 9.09 (1H, br)

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ として

計算値: C 59.15, H 5.14, N 9.85

実測値: C 59.15, H 5.27, N 9.83

(3) 2-[{2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル]エチル}カルバモイル]-4-(4-ニトロフェニル)-5-メチルオキサゾール・フマル酸塩

mp: 140-143°C (分解)

IR (ヌジオール): 1660, 1600, 1550, 1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.15-1.25 (3H, m), 1.46-1.49 (2H, m), 1.67-1.93 (2H, m), 1.91-2.03 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.81-2.87 (2H, m), 3.27-3.30 (2H, m), 3.54 (2H, s), 6.59 (2H, s), 7.10-7.19 (2H, m), 7.31-7.39 (2H, m), 8.01 (2H, d, J=9.0Hz), 8.35 (2H, d, J=9.0Hz), 8.95 (1H, m)

Mass (m/z): 466 (M^+)

【0094】(4) 2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル}カルバモイル]-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルオキサゾール・フマル酸塩

mp: 155-156°C

IR (ヌジオール): 3350, 1710, 1670, 1250 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.05-1.60 (5H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.9-3.0 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.80 (3H, m), 6.59 (2H, s), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.34 (5H, s), 7.63 (2H, d, J=8.8Hz), 8.82 (1H, t, J=5.9Hz)

(5) 2-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル}カルバモイル]-4-(4-クロロフェニル)-5-メチルオキサゾール・フマル酸塩

mp: 167-170°C

IR (ヌジオール): 3300, 1700, 1660, 1550, 830 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.10-1.60 (5H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 2.1-2.35 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.90-3.10 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.73 (2H, s), 6.59 (2H, s), 7.3-7.4 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=6.7Hz), 7.72 (2H, d, J=6.7Hz), 8.89 (1H, t, J=5.8Hz)

(6) 5-[{2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル}カルバモイル]-3-(4-ニトロフェニル)ピラゾール・フマル酸塩

mp: 232-233°C (分解)

IR (ヌジオール): 3400, 1645, 1570, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.06-1.50 (5H, m), 1.69-1.75 (2

(28)

53

H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.29-3.47 (2H, m), 3.60 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.26-7.37 (6H, m), 8.06 (2H, d, J=9.0Hz), 8.32 (2H, d, J=9.0Hz), 8.48 (1H, m)

Mass (m/z) : 433 (M⁺)

(7) 5 - [{ 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル } カルバモイル] - 3 - (4 - メチルチオフェニル) ピラゾール・フマル酸塩

mp : 220-222°C (分解)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.09-1.48 (5H, m), 1.69-1.75 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.27-3.44 (2H, m), 3.62 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.27-7.36 (7H, m), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz), 8.27 (1H, m)

54

【0095】実施例18

実施例4および7-(1)と同様にして下記化合物を得る。2 - [N-メチル-N- { 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) エチル } カルバモイル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチルオキサゾール・フマル酸塩

mp : 124-126°C

IR : 3375, 1700, 1640, 1250 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.0-1.9 (7H, m), 1.9-2.4 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.7-3.1 (2H, m), 2.99, 3.36 (合計 3H, それぞれ s), 3.3-3.6 (2H, m), 3.61, 3.67 (合計 2H, それぞれ s), 6.59 (2H, s), 6.9-7.2 (2H, m), 7.2-7.5 (5H, m), 7.5-7.7 (2H, m)

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 5

識別記号

序内整理番号

F I

技術表示箇所

C O 7 D 261/20

263/32

263/34

263/48

263/52

277/60

401/12

8829-4C

413/12

8829-4C

417/12

9051-4C

// A 6 1 K 31/415

A E D

9360-4C

31/42

A A M

9360-4C

31/425

A B N

9360-4C

31/445

9360-4C